



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 279**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01) **C07D 207/325** (2006.01)

C07D 207/333 (2006.01) **C07D 407/04** (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02751609 .5**

96 Fecha de presentación : **25.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1414439**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54

Título: **Nuevos pirroles que poseen actividades hipolipidémicas e hipocolesterolémicas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso medicinal.**

30

Prioridad: **26.07.2001 IN MU0711/01**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2011

73

Titular/es: **CADILA HEALTHCARE LIMITED**
Zyduz Tower, Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN

72

Inventor/es: **Lohray, Braj Bhushan;**
Lohray, Vidya Bhushan;
Barot, Vijay Kumar;
Raval, Saurin Khimshankar;
Raval, Preeti Saurin y
Basu, Sujay

74

Agente: **Pablos Riba, Julio de**

ES 2 366 279 T3

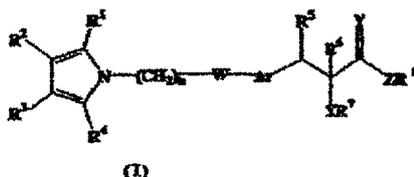
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos pirroles que poseen actividades hipolipidémicas e hipocolesterolémicas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso medicinal.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, según se define en la reivindicación 1, que están incluidos en la fórmula general (I):



Los compuestos de fórmula general (I) rebajan o modulan los niveles de triglicéridos y/o los niveles de colesterol y/o las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y elevan los niveles de plasma de HDL y por ello son útiles para combatir diferentes condiciones médicas, de modo que tales descenso (y la elevación) son beneficiosos. Así, se podrían utilizar en el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, eventos de enfermedad aterosclerótica, restenosis vascular, diabetes y muchas otras condiciones relacionadas. Los compuestos de fórmula general (I) son útiles para impedir o reducir el riesgo de desarrollar lo que conduce a enfermedad y condiciones tales como enfermedades cardiovasculares arterioescleróticas, accidente cerebrovascular, enfermedades de las coronarias del corazón, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de los vasos periféricos, y desórdenes relativos.

Estos compuestos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de desórdenes metabólicos definidos de forma imprecisa como Síndrome X. Las características que definen el Síndrome X incluyen la resistencia a la insulina seguido de hiperinsulinemia, dislipidemia e intolerancia a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede conducir a diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM, Diabetes Tipo 2), la cual está caracterizada por hiperглиcemia, la cual, si no se controla, puede conducir a complicaciones diabéticas o desórdenes metabólicos causados por resistencia a la insulina. La diabetes ya no se considera solamente asociada al metabolismo de la glucosa, sino que afecta a parámetros anatómicos y fisiológicos, cuya intensidad puede variar dependiendo de las etapas/la duración y la gravedad del estado diabético. Los compuestos de esta invención son también útiles en la prevención, la progresión lenta o vacilante, o la reducción del riesgo de los desórdenes mencionados anteriormente junto con las enfermedades secundarias resultantes tal como las enfermedades cardiovasculares tales como arterioesclerosis, aterosclerosis; retinopatía diabética, neuropatía diabética y enfermedad renal incluyendo la nefropatía diabética, la glomerulonefritis, la esclerosis glomerular, el síndrome nefrótico, la nefroesclerosis hipertensiva y enfermedades renales de fase terminal, como la microalbuminuria y la albuminuria, las cuales pueden dar como resultado la hiperглиcemia y la hiperinsulinemia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de la aldosa reductasa; para mejorar las funciones cognitivas en la demencia, y en el tratamiento y/o la profilaxis de desórdenes tales como la psoriasis, el síndrome ovárico policístico (PCOS), el cáncer, la osteoporosis, la resistencia a la leptina, la inflamación y las enfermedades intestinales inflamatorias, xantoma, pancreatitis, distrofia miotónica, disfunción celular endotelial e hiperlipidemia.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas en la presente descripción, solas o en combinación con uno o más agentes hipoglicémicos, anti-hiperglicémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteinéuticos, antioxidantes, anti-hipertensivos, tales como el inhibidor de reductasa de CoA HMG, fibrato, estatinas, glitazonas, sulfonil ureas, insulina, inhibidores de la α -glucosidasa, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol o probucol, y similares.

La hiperlipidemia ha sido reconocida como la el factor de riesgo más importante en la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares debidas a aterosclerosis. La aterosclerosis y otras enfermedades vasculares periféricas de ese tipo afectan a la calidad de vida de una amplia población en el mundo. La terapia tiene como objetivo rebajar el elevado colesterol LDL del plasma, la lipoproteína de baja densidad y los triglicéridos del plasma con el fin de evitar o reducir el riesgo de ocurrencia de enfermedades cardiovasculares. La etiología detallada de aterosclerosis y de enfermedades de las arterias coronarias ha sido discutida por Ross y Glomset [New Engl. J. Med., 295, 369-377 (1976)]. El colesterol del plasma se encuentra generalmente esterificado con varias lipoproteínas del suero, y numerosos estudios han sugerido una relación inversa entre el nivel de colesterol HDL del suero y el riesgo de ocurrencia de enfermedad cardiovascular. Muchos estudios han sugerido un riesgo incrementado de enfermedades de las arterias coronarias (CAD) debido a

niveles elevados de colesterol LDL y VLDL [Stampfer *et al.*, N. Engl. J. Med., 325, 373-381 (1991)]. Los otros estudios ilustran efectos protectores de HDL contra la progresión de la aterosclerosis. Así, el HDL ha resultado ser un factor crucial en el tratamiento de enfermedades con niveles incrementados de colesterol [Miller *et al.*, Br. Med. J. 282, 1741-1744 (1981); Picardo *et al.*, Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1966); Macikinnon *et al.*, J. Biol. Chem. 261, 2548-2552 (1986)].

La diabetes está asociada a un número de complicaciones y también afecta a una gran parte de la población. Esta enfermedad está asociada normalmente a otras enfermedades tales como obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y angina. Se ha establecido muy bien que un tratamiento inapropiado puede agravar la tolerancia menoscabada a la glucosa y la resistencia a la insulina, conduciendo con ello a una diabetes facilitada. Además, los pacientes con resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2 tienen con frecuencia concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol HDL, y por tanto tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. La terapia actual para estas enfermedades incluye las sulfonilureas y las biguanidas junto con la insulina. Este tipo de terapia con medicamentos puede conducir a hipoglicemia severa, lo que puede conducir al coma o en algunos casos puede llevar a la muerte, como resultado de un control glicémico insatisfactorio mediante esos medicamentos. La reciente adición de medicamentos para el tratamiento de la diabetes son las tiazolidinodionas, medicamentos que acción de sensibilización a la insulina. Las tiazolidinodionas son prescritas por si solas o en combinación con otros agentes antidiabéticos como la troglitazona, la rosiglitazona y la ploglitazona. Éstos son útiles en el tratamiento de la diabetes, metabolismo de lípido, pero se sospecha que tienen una potencial inducción al tumor y provocan disfunción hepática, lo que puede conducir a un fallo del hígado. Además, se han producido serios efectos colaterales indeseados en los estudios animales y/o humanos que incluyen la hipertrofia cardíaca, la hemo dilución y la toxicidad del hígado en el progreso de una pocas glitazonas durante pruebas humanas avanzadas. El inconveniente se considera que es idiosincrático. En la actualidad, se necesita un medicamento seguro y eficaz, para tratar la resistencia a la insulina, la diabetes y la hiperlipidemia. [Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes: 109(4), S548-9 (2001)].

La obesidad es otro problema de salud importante que está asociado a una morbilidad y una mortalidad incrementadas. Éste es un desorden metabólico, en el que se acumula un exceso de grasas en el cuerpo. Aunque la etiología no está clara, la característica general incluye el exceso de calorías en el consumo. Diversas terapias tales como aplicación de dietas, ejercicio, supresión de apetito, inhibición de absorción de grasa, etc., han sido utilizadas para combatir la obesidad. Sin embargo, las terapias más eficientes para tratar esta anomalía tan esencial como es la obesidad, están relacionadas muy cercanamente con varias enfermedades tales como las enfermedades coronarias del corazón, accidente cerebrovascular, diabetes, gota, osteoartritis, hiperlipidemia y fertilidad reducida. Esto conducida también a problemas sociales y psicológicos. [Nature Reviews: Drug Discovery: (14), 276-86 (2002)].

El Receptor Activado de Proliferador de Peroxisoma (PPAR) es un miembro de la familia del receptor de esteroide/retinoide, hormona tiroidea. El PPAR α , el PPAR γ y el PPAR δ se han identificado también como subtipos de PPARs. Las extensas revisiones con relación al PPAR, y su papel en diferentes condiciones de enfermedad, han sido ampliamente publicadas [Endocrine Reviews, 20(5), 649-688 (1999); J. Medicinal Chemistry, 43(4), 58-550 (2000); Cell, 55, 932-943 (1999); Nature, 405, 421-424 (2000); Trends in Pharmacological Sci., 469-473 (2000)]. Se ha encontrado que la activación del PPAR γ juega un papel principal en la iniciación y la regularización de diferenciación de adipocito [Endocrinology 135, 798-800, (1994)] y en la homeostasis de energía, [Cell, 83, 803-812 (1995); Cell, 99, 239-242 (1999)]. Los agonistas de PPAR γ podrían estimular la diferenciación terminal de precursores de adipocito y causar cambios morfológicos y moleculares característicos de un estado más diferenciado, menos maligno. Durante la diferenciación de adipocito, son inducidas varias proteínas altamente especializadas, las cuales están siendo involucradas en el almacenamiento y metabolismo de lípido. Se acepta que la activación de PPAR γ conduce a expresión del gen CAP [Cell biology, 95, 14751-14756, (1998)], sin embargo, el enlace exacto de activación de PPAR γ respecto a cambios en el metabolismo de glucosa y reducción de resistencia a la insulina en el músculo, no ha sido aún aclarado. El PPAR α está involucrado en la estimulación de β -oxidación de ácidos grasos [Trend Endocrine. Metabolism, 4, 291-296 (1993)] que da como resultado una reducción de ácido graso libre en la circulación de plasma [Current Biol., 5, 618-621 (1995)]. Recientemente, el papel de la activación de PPAR γ ha sido involucrado en la diferenciación terminal de precursores de adipocito ha sido implicado en el tratamiento del cáncer. [Cell, 79, 1147-1156 (1994); Cell, 377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470 (1998); Carcinogénesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 237-241 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352 (1998)]. Puesto que el PPAR γ está expresado en determinadas células de forma consistente, los agonistas de PPAR γ podrían conducir a una quimioterapia no tóxica. Existe una evidencia creciente de que los agonistas de PPAR γ pueden influir también en el sistema cardiovascular a través de receptores de PPAR, así como directamente mediante la función de modulación de pared de vaso [Med. Res. Rev., 20 (5), 350-366 (2000)].

Se ha encontrado que los agonistas de PPAR α son útiles en el tratamiento de la obesidad (WO 97/36579). Se ha sugerido que los agonistas duales de PPAR α y γ son útiles para el Síndrome X (WO 97/25042). Los agonistas de PPAR γ y los inhibidores de reductasa de CoA HMG, han mostrado sinergismo y la utilidad de la combinación en el tratamiento de la aterosclerosis y xantoma (documento EP 0 753 298).

La leptina es una proteína que cuando se enlaza con receptores de leptina se involucra en el envío de la señal de saciedad al hipotálamo. La resistencia a la leptina podría conducir por tanto a un exceso en la ingesta de alimentos, un gasto reducido de energía, obesidad, tolerancia desapareja a la glucosa y diabetes [Science, 269, 543-46 (1995)]. Se ha

ES 2 366 279 T3

informado que los sensibilizadores de insulina rebajan la concentración de leptina del plasma [Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5793-5796 (1996): documento WO 98/02159)].

Un número de compuestos pertenecientes a los ácidos β -aril- α -hidroxipropanoicos y sus derivados, han sido mencionados como útiles en el tratamiento de la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia y la hiperglicemia [documentos US 5.306.726, US 5.985.884, US 6.054.453, US 6.130.214, EP 90 3343, publicaciones PCT núms. WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257].

Sumario de la invención

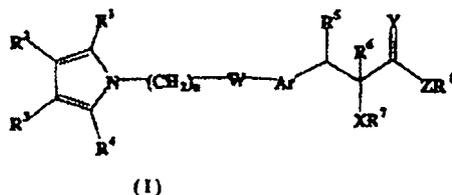
El objetivo de esta invención consiste en desarrollar compuestos novedosos incluidos en la fórmula general (I) utilizados como atentes hipocolesterolémicos, hipolipidémicos, anti-obesidad y anti-hiperglicémicos que puedan tener un efecto adicional de reducción del peso corporal y un efecto beneficioso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades causadas por hiperlipidemia, enfermedades clasificadas bajo el síndrome X y aterosclerosis.

El objetivo principal de la presente invención consiste en proporcionar nuevos ácidos β -aril- α -sustituidos propanoicos incluidos en la fórmula general (I).

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevos ácidos β -aril- α -sustituidos propanoicos incluidos en la fórmula general (I), que tengan actividades incrementadas, sin efectos tóxicos o con efecto tóxico reducido.

Descripción detallada de la invención

En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos incluidos en la fórmula general (I),



en la que R^2 y R^3 representan hidrógeno, y R^1 , R^4 pueden ser iguales o diferentes, y representan independientemente hidrógeno, haloalquil, perhaloalquil, nitro, ciano, formil,

o grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de:

(C_1 - C_6) alquil lineal o ramificado, (C_2 - C_6) alquenal lineal o ramificado, (C_2 - C_6) alquínil lineal o ramificado, (C_3 - C_7) cicloalquil, (C_3 - C_7) cicloalquenal, aril, aralquil, heterociclil, heteroaril, heterociclil (C_1 - C_6) alquil, heteroar(C_1 - C_6) alquil,

acil, aciloxi,

ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas,

hidroxialquil, aminoalquil, aminoalquil mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquil, ariloxialquil, aralcoxialquil,

(C_1 - C_6) alquiltio, tio (C_1 - C_6) alquil, ariltio,

derivados de grupos sulfenil y sulfonil, ácido sulfónico y sus derivados,

n representa un entero 2,

W representa O, S o NR^9 , donde R^9 representa hidrógeno, (C_1 - C_6) alquil o grupos aril;

Ar representa un grupo simple divalente sustituido o no sustituido o aromático fusionado, heteroaromático;

R^5 y R^6 representan ambos hidrógeno o juntos representan un enlace;

X representa O o S;

ES 2 366 279 T3

R⁷ representa hidrógeno, perfluoro (C₁-C₁₂) alquil, grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de (C₁-C₁₂) alquil lineal o ramificado, grupos ciclo (C₃-C₆) alquil, aril, ar(C₁-C₁₂)alquil, heteroaril, heteroar(C₁-C₁₂)alquil, heterociclil, alcóxialquil, ariloxialquil, alcóxicarbonil ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, arilaminocarbonil o acil;

5 Y representa O o S;

Z representa O, S o NR¹⁰ donde R¹⁰ representa hidrógeno o grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de grupos (C₁-C₆) alquil, aril, ar(C₁-C₆)alquil, hidroxil (C₁-C₆) alquil, amino (C₁-C₆) alquil, heteroaril o heteroar (C₁-C₆) alquil;

10

R⁸ representa hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de grupos (C₁-C₆) alquil lineal o ramificado, aril, ar(C₁-C₆)alquil, heterociclil, heterociclilalquil, hidroxialquil, alcóxialquil o alquilaminoalquil;

15

R¹⁰ y R⁸ juntos pueden formar estructura de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre O, N o S.

Los diversos, radicales y sustituyentes utilizados en cualquier parte de la descripción, se describen en los párrafos que siguen, a menos que se describa específicamente otra cosa:

20

El término “alquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o ya sea en combinación con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene de uno a doce átomos de carbono, tal como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, ter-butil, amil, t-amil, n-pentil, n-hexil, iso-hexil, heptil, octil y similares.

25

El término “alquenal” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene entre uno y doce átomos de carbono tal como vinil, alil-2-butanil, 3-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, r-pentenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 3-heptenil, 5-heptenil, 6-heptenil y similares. El término “alquenal” incluye dienos y trienos de cadenas rectas y ramificadas.

30

El término “alquínil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene entre uno y doce átomos de carbono, tal como etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butanil, 2-butanil, 3-butanil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 5-hexinil, y similares. El término “alquínil” incluye di- y tri-inos.

35

El término “ciclo (C₃-C₇) alquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical que contiene de tres a siete átomos de carbono, tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil y similares.

40

El término “ciclo (C₃-C₇) alquenal” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical que contiene de tres a siete átomos de carbono, tal como ciclopropenil, 1-ciclobutenil, 1-ciclopentenil, 2-ciclopentenil, 3-ciclopentenil, 1-ciclohexenil, 2-ciclohexenil, 3-ciclohexenil, 1-cicloheptenil, cicloheptadienil, cicloheptenotrienil, y similares.

45

El término “alcoxi” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación otros radicales, indica un radical alquil, según se ha definido en lo que antecede, fijado directamente a un átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares.

50

El término “alquenoxi” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación otros radicales, indica un radical alquenal, según se ha definido en lo que antecede, fijado a un átomo de oxígeno, tal como viniloxi, aliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi, y similares.

55

El término “ciclo (C₃-C₇) alcoxi” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical que contiene de tres a siete átomos de carbono, tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclo pentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares.

60

El término “halo” o “halógeno” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, tal como “haloalquil”, “perhaloalquil”, etc., se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo. El término “haloalquil” indica un radical alquil, según se ha definido con anterioridad, sustituidos por uno o más halógenos tal como perhaloalquil, con mayor preferencia, perfluoro (C₁-C₆) alquil tal como fluorometil, difluorometil, trifluorometil, fluoroetil, difluoroetil, grupos metil, etil, propil, butil, pentil o hexil mono o polihalo sustituidos. El término “haloalquil” indica un haloalquil, según se ha definido en lo que antecede, fijado directamente a un átomo de oxígeno, tal como los grupos fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi, y similares. El término “perhaloalcoxi” indica un radical perhaloalcoxi, según se ha definido en lo que antecede, fijado directamente a un átomo de oxígeno, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, y similares.

65

El término “aril” o “aromático” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un sistema aromático opcionalmente sustituido que contiene uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera pendiente o pueden estar fusionados, tal como fenil, naftil, tetrahidronaftil, indano, bifenil, y similares. El término “aralquil” indica un grupo alquil, según se ha definido en lo que

antecede, fijado a un aril, tal como benzil, fenetil, naftilmetil, y similares. El término “ariloxi” indica un radical aril, según se ha definido en lo que antecede, unido a un grupo alcoxi, tal como fenoxi, naftiloxi, y similar, que puede ser sustituido. El término “aralcoxi” indica una porción arilalquil, según se ha definido anteriormente, tal como benziloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi, y similares, los cuales pueden ser sustituidos. El término “heterociclil” o “heterocíclico” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se pretende que incluya un radical en forma de anillo saturado, parcialmente saturado e insaturado, estando los heteroátomos elegidos a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen aziridinil, azetidil, benzotiazolil, pirrolidinil, imidazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperidinil, 4-oxopiperidinil, 2-oxopiperazinil, 3-oxopiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-oxomorfolinil, azepinil, diazepinil, oxapinil, tiazepinil, oxazolidinil, tiazolidinil, y similares; ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, y similares.

El término “heteroaril” o “heteroaromático” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos elegidos a partir de O, N o S, fijado a un grupo aril, tal como piridil, tienil, furil, oxazolil, imidazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tetrazolil, benzopiranyl, benzofuranil, benzotienil, indolinil, indoil, quinolinil, pirimidinil, pirazolil, quinazolinil, pirimidonil, benzoxazinil, benzoxazinonil, benzotiazinonil, benzoxazolil, benzotizaolil, benzamidazolil, y similares.

El término “heterociclil (C₁-C₁₂ alquil)” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo heterociclil, según se ha definido en lo que antecede, sustituido con un grupo alquil de uno a doce átomos de carbono, tal como pirrolidinoalquil, piperidinoalquil, morfolinoalquil, tiomorfolinoalquil, oxazolinoalquil, y similares, que puede ser sustituido. El término “heteroaralquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo heteroaril, según se ha definido en lo que antecede, unido a una cadena de carbono recta o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como (2-furil) metil, (3-furil) metil, (2-tienil) metil, (3-tienil) metil, (2-piridil) metil, 1-metil-1-(2-pirimidil) etil, y similares. Los términos “heteroariloxi”, “heteroaralcoxi”, “heterocicloxi”, “heterocililalcoxi”, indican grupos heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterocililalquil, respectivamente, según se ha definido en lo que antecede, unidos a un átomo de oxígeno.

El término “acil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un radical que contiene de uno a ocho átomos de carbono, tal como formil, acetil, propanoil, butanoil, pentanoil, hexanoil, heptanoil, benzoil, y similares, que pueden ser sustituidos. El término “aciloxi” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un radical acil, según se ha definido en lo que antecede, unido directamente a un átomo de oxígeno, tal como acetiloxi, propioniloxi, butanoloxi, iso-butanoloxi, benzoiloxi, y similares.

El término “acilamino” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo acil según se ha definido con anterioridad, unido a un grupo amino y puede ser CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₄H₉CONH, C₆H₅CONH y similares, el cual puede ser sustituido. El término “amino mono-sustituido” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino, sustituido con un grupo elegido a partir de (C₁-C₆) alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido o grupos arilalquil. Ejemplos de grupo monoalquilamino incluyen metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, n-pentilamina y similares, y puede ser sustituido.

El término “amino di sustituido” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo amino, sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes elegidos a partir de grupos (C₁-C₆) alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido o arilalquil, tal como dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetil amino y similares, y puede ser sustituido.

El término “arilamino” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un grupo aril, según se ha definido en lo que antecede, enlazado mediante amino que tiene un enlace de valencia libre a partir del átomo de nitrógeno, tal como fenilamino, naftilamino, N-metil anilino y similares, y puede ser sustituido.

El término “aralquilamino” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo arilalquil según se ha definido en lo que antecede enlazado a través de amino que tiene un enlace de valencia libre a partir del átomo de nitrógeno, por ejemplo benzilamino, fenetilamino, 3-fenilpropilamino, 1-naftilmetilamino, 2-(1-naftil) etilamino y similares, y puede ser sustituido.

El término “oxo” o “carbonil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo (-C=O-) o en combinación con otros radicales, tal como “alquilcarbonil”, representa un radical carbonil (-C=O-) sustituido con un radical alquil tal como acil o alcanoil, según se ha descrito en lo que antecede.

El término “ácido carboxílico” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo -COOH, e incluye derivador de ácido carboxílico tal como ésteres y amidas. El término “éster” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, donde las porciones éster son alcocarbonil, tal como metoxicarbonil, etoxicarbonil, y similares, el cual

puede ser sustituido; un grupo ariloxycarbonil tal como fenoxycarbonil, naftiloxycarbonil, y similares, el cual puede ser sustituido; un grupo aralcoxycarbonil tal como benziloxycarbonil, fenitiloxycarbonil, naftilmetoxycarbonil, y similares, el cual puede ser sustituido; heteroariloxycarbonil, heteroaralcoxycarbonil, en el que el grupo heteroaril, es como se ha definido en lo que antecede, el cual puede ser sustituido, heterocicloxycarbonil, en el que el grupo heterocíclico es según se ha definido en lo que antecede, el cual puede ser sustituido.

El término “amida” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, representa un radical aminocarbonil ($H_2N-C=O-$), en el que el grupo amino es mono- o di-sustituido o no sustituido, tal como metilamida, dimetilamida, etilamida, dietilamida, y similares. El término “aminocarbonil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tales como “aminocarbonilalquil”, “n-alquilaminocarbonil”, “N-arilaminocarbonil”, “N,N-dialquilaminocarbonil”, “N-alquil-N-arilaminocarbonil”, “N-alquil-N-hidroxi-aminocarbonil”, y “N-alquil-N-hidroxi-aminocarbonilalquil”, sustituido o no sustituido. Los términos “N-alquilaminocarbonil” y “N,N-dialquilaminocarbonil” indican radicales aminocarbonil, según se ha definido en lo que antecede, los cuales han sido sustituidos con un radical alquil y con dos radicales alquil, respectivamente. Se prefiere el “alquilaminocarbonil inferior” que tiene radicales alquil (C_1-C_6) más bajos según se ha descrito en lo que antecede, unidos al radical aminocarbonil. Los términos “N-arilaminocarbonil” y “N-alquil-N-arilaminocarbonil” indican radicales aminocarbonil sustituidos, respectivamente con un radical alquil, o un radical alquil y uno aril. El término “aminocarbonilalquil” incluye radicales alquil sustituidos con radicales aminocarbonil.

El término “hidroxialquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un grupo alquil, según se ha definido en lo que antecede, sustituido con uno o más radicales hidroxil, tal como hidroximetil, hidroxietil, hidroxipropil, hidroxibutil, hidroxipentil, hidroxihexil y similares.

El término “aminoalquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica una porción amino ($-NH_2$) unida a un radical alquil, según se ha definido en lo que antecede, el cual puede ser sustituido, tal como aminoalquil mono- y di-sustituido. El término “alquilamino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un radical alquil, según se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, el cual puede ser sustituido, tal como alquilamino mono- y di-sustituido.

El término “alcoxialquil” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, está previsto que incluya un grupo alcoxi, según se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquil, tal como metoximetil, etoximetil, metoxietil, etoxietil, y similares. El término “ariloxialquil” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, incluye fenoximetil, naftiloximetil, y similares. El término “aralcoxialquil” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, incluye $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$, y similares.

El término “(C_1-C_{12}) alquiltio” o “(C_1-C_6) alquiltio” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un sustituyente monovalente recto o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquil de uno a doce átomos de carbono, según se ha definido en lo que antecede, enlazado a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre procedente del átomo de azufre, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio y similares. Ejemplos de alquiltio cíclico son el ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares, los cuales pueden ser sustituidos.

El término “tio (C_1-C_{12}) alquil” o “tio (C_1-C_6) alquil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo alquil según se ha definido en lo que antecede, unido a un grupo de fórmula $-SR'$, donde R' representa hidrógeno, azufre o un grupo aril, por ejemplo tiometil, metiltiometil, feniltiometil y similares, el cual puede ser sustituido.

El término “ariltio” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se refiere a un grupo aril, según se ha definido en lo que antecede, enlazado por medio de un átomo de azufre divalente, que tiene un enlace de valencia libre procedente del átomo de azufre tal como feniltio, naftiltio y similares.

El término “(C_1-C_{12}) alcoxycarbonilamino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo alcoxycarbonil, según se ha definido en lo que antecede, unido a un grupo amino, tal como metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, y similares. El término “ariloxycarbonilamino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo ariloxycarbonil, según se ha definido en lo que antecede, unido a un grupo amino, tal como C_6H_5OCONH , $C_6H_5OCONCH_3$, $C_6H_5OCONC_2H_5$, $C_6H_4(CH_3O)CONH$, $C_6H_4(OCH_3)CONH$, y similares. El término “aralcoxycarbonilamino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo aralcoxycarbonil, según se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino ($C_6H_5CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2OCONHCH_3$, $C_6H_5CH_2OCONC_2H_5$, $C_6H_4(CH_3)CH_2OCONH$, $C_6H_4(OCH_3)CH_2OCONH$ y similares).

Los términos “aminocarbonilamino”, “alquilaminocarbonilamino”, “dialquilaminocarbonilamino”, utilizados en la presente memoria, solos o en combinación con otros radicales, indican un grupo carbonilamino ($-CONH_2$), unidos a amino(NH_2), un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino, respectivamente, donde el grupo alquil es tal y como se ha definido en lo que antecede.

ES 2 366 279 T3

El término “alcoxi-amino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo alcoxi, según se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino. El término “hidroxi-amino” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica una porción NHOH, y puede ser sustituido.

El término “sulfenil” o “sulfenil y sus derivados” utilizado en la presente memoria, solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo bivalente, -SO- o RSO, donde R es aril sustituido o no sustituido, aril, heteroaril, heterociclil, y similares. El término “sulfonil” o “sulfonas y sus derivados” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tales como alquilsulfonil, indica radical divalente -SO₂- o RSO₂-, donde R es un grupo sustituido o no sustituido elegido a partir de alquil, aril, heteroaril, heterociclil y similares. “Alquilsulfonil” indica radicales alquil, según se ha definido anteriormente, unidos a un radical sulfonil, tal como metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil y similares. El término “arilsulfonil” utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica cualesquiera radicales, según se ha definido en lo que antecede, unidos a un radical sulfonil, tal como fenilsulfonil y similares.

El término “ácido sulfónico o sus derivados”, utilizado en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa el grupo SO₃H y sus derivados tal como sulfonilamino (SO₂NH₂); y radicales N-alquilaminosulfonil N,N-dialquilaminosulfonil, donde el grupo sulfonilamino está sustituido con uno y dos grupos alquil, respectivamente, tales como N-metilaminosulfonil, N-etilaminosulfonil; N,N-dimetilaminosulfonil, N-metil-N-etilaminosulfonil y similares; grupos N-arilaminosulfonil y N-alquil-N-arilaminosulfonil donde el grupo sulfonilamino está sustituido con un radical aril, o un alquil y un radical aril; -SO₃R, donde “R” representa grupos alquil, aril, aralquil, según se ha definido en lo que antecede, los cuales pueden ser sustituidos.

El término “sustituido” utilizado en combinación con otros radiales, pretende incluir sustituyentes adecuados en ese radical, tal como alquil sustituido, alquenal sustituido, alquínil sustituido, cicloalquil sustituido, aril sustituido, etc., mencionados en alguna parte de la descripción. Los sustituyentes adecuados incluyen, aunque sin limitación, los radicales que siguen, solos o en combinación con otros radiales, tales como, hidroxil, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formil, amidino, guanidino, hidrazino, alquil, haloalquil, perhaloalquil, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alquenal, alquínil, cicloalquil, cicloalquenal, bicicloalquil, bicicloalquenal, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, aril, ariloxi, aralquil, aralcoxi, heterociclil, heteroaril, heterociclilalquil, heteroaralquil, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxiacil, acil, aciloxi, acilamino, amino monosustituido o disustituido, arilamino, aralilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, carbonilamino, hidroxialquil, aminoalquil, alcoxialquil, ariloxialquil, aralcoxialquil, alquiltio, tioalquil, ariltio, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxil amino, derivados sulfenil, derivados sulfonil, ácido sulfónico y sus derivados.

Los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y Ar, pueden ser sustituidos, donde el término “sustituidos” incluye radicales tales como los definidos en lo que antecede, u otro grupo mencionado en la descripción.

Alguno de los términos que se han definido en lo que antecede, pueden ocurrir más de una vez en la fórmula (I) definida anteriormente, y tras esas ocurrencias, cada uno de tales términos puede ser definido de forma independiente de los demás.

Se prefiere que R⁹ represente (C₁-C₆) alquil, aralquil lo hidrógeno; Z represente O o NH o N(C₁-C₃)alquil; Y represente un átomo de O; X represente un átomo de O o de S; R⁷ represente grupos opcionalmente sustituidos elegidos a partir de (C₁-C₆) alquil lineal o ramificado, aralquil o radical alquil; R⁵ y R⁶ representen, cada uno de ellos, un átomo de H o R⁵ y R⁶ juntos pueden representar un enlace; Ar representa un grupo fenil divalente o un grupo naftil opcionalmente sustituido; W representa un átomo de O o de S; n representa un entero 2; R², R³ representan hidrógeno, y R¹, R⁴ representan formil, perhaloalquil, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados a partir de (C₁-C₆) alquil, aralquil, (C₃-C₆) cicloalquil, aril, heterociclil, heteroaril, heterociclilalquil, heteroaralquil, alquiltio, ariltio, acil, alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, ácido carboxílico y sus derivados.

Se prefiere mejor que R⁸ represente (C₁-C₃) alquil, aralquil o hidrógeno; Z represente un átomo de O, Y represente un átomo de O; X represente un átomo de O; k⁷ represente (C₁-C₆) alquil lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; R⁵ y R⁶ representen, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, Ar represente un grupo fenil divalente, opcionalmente sustituido con halógeno, alquil lineal o ramificado, grupos alcoxi lineales o ramificados; W representa un átomo de O; n representa un número entero 2; R², R³ representan, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, y R¹, R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan opcionalmente grupos sustituidos seleccionados a partir de (C₁-C₆) alquil, especialmente, (C₁-C₆) alquil tal como grupos metil, etil, propil, butil; grupos aralquil tales como benzil, fenotil; hidroxialquil, especialmente hidroximetil; aminoalquil, especialmente aminometil; aril, especialmente, fenil opcionalmente sustituido con uno o más grupos tales como halo, nitro, ciano, alquil, alquenal, fenil, alcoxi, 1,2-metilenodioxi, heterociclilalquil, heteroalquil, ariloxi, aralquil, alquiltio, tioalquil, hidroxil, alquilcarboniloxi, halógeno, amino, acilamino, alquilamino, acil, aciloxi, alquilsulfonil, alquilsulfonil, ariltio, alquiltio, arilsulfenil, arilsulfonil, ácido carboxílico y sus derivados; heterociclil, grupos (C₃-C₆) cicloalquil; un grupo heteroaril opcionalmente sustituido, especialmente grupos furil, tienil, quinolil, benzofuril, benzotienil, piridil. Alternativamente, R¹, R², R³ representan opcionalmente grupos sustituidos seleccionados a partir de aril, 1,2-metilenodioxi-fenil, heteroaril, tal como furil, piridil, tienil, benzofuranil, benzotiofenil, y similares; grupos (C₁-C₄) alquil, alquiltio, alcoxi, y acil.

ES 2 366 279 T3

5 Sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención, está previsto que definan, aunque sin limitación, sales de la porción de ácido carboxílico tal como sales de metales alcalinos tales como sales de Li, Na y K; sales de metales alcalino térreos tales como sales de Ca y de Mg; sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina y sus derivados, las cuales pueden ser opcionalmente sustituidas, dietanolamina, colina, trometamina y similares; sales de amonio o de amonio sustituidas y sales de aluminio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido que definan, aunque sin limitación, sulfatos, bisulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, fumaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos, quetoglutaratos, y similares. Solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros solventes de cristalización tales como alcoholes.

Compuestos particularmente útiles de acuerdo con la presente invención incluyen:

15 [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)n etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida

[(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida

20 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilfenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico, y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

25 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

30 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

35 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

40 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

45 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

50 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

55 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

60 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

65 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

ES 2 366 279 T3

Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

5 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil)-2-furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furano-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

10 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

15 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

20 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

25 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

30 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

35 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

40 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

45 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

50 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

55 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

60 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

65 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(Benzo[1,3]dioxo-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

ES 2 366 279 T3

Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (\pm) e-{4-[2-(5-metil)-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil)-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

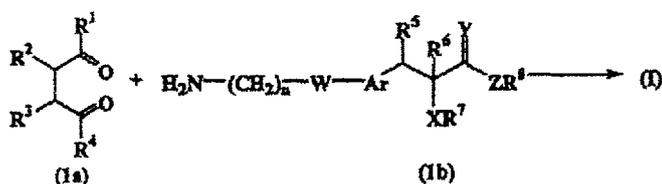
Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también procedimientos para la preparación de nuevos compuestos descritos en la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus derivados, sus análogos, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W, X, Y, Z, Ar y n son tal y como se han definido en lo que antecede. Estos procedimientos se describen en lo que sigue, comprendiendo:

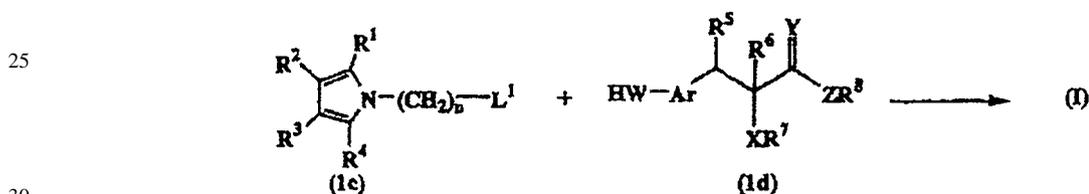
Ruta 1



ES 2 366 279 T3

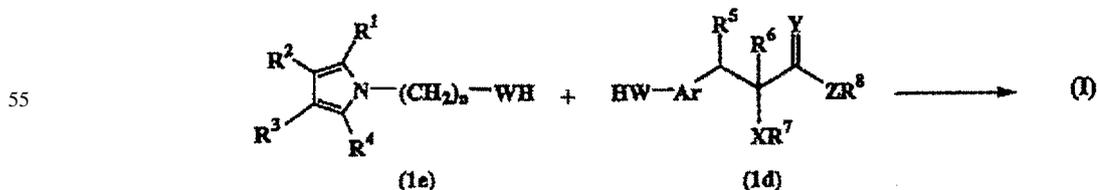
La reacción de un compuesto de fórmula general (1a), en la que todos los símbolos son según se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de fórmula (1b) que puede ser ópticamente activo o racémico, en el que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente, para producir un compuesto de fórmula general (I), puede ser llevada a cabo utilizando ciclización de Paal-Knorr (Peal C. Ver., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ver., 1885, 18, 299). La reacción puede ser llevada a cabo sin mezcla o en presencia de un solvente o una mezcla del mismo tal como tetrahidrofurano, hexano, ciclohexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benceno, acetato de etilo, ter-butil acetato, 1,2-dicloroetano, iso-propanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 0°C a la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s). El agua producida puede ser extraída utilizando un separador de agua de Dean Stark o mediante limpiadores de agua tales como los tamices moleculares. La reacción puede ser llevada a cabo en ausencia o en presencia de una atmósfera inerte tal como N₂, He o Ar. La reacción puede ser llevada a cabo bajo condición ácida proporcionada por ácidos como el ácido acético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenado, ácido toluico, y similares. Los ácidos minerales tales como el HCl o el HBr, pueden ser también utilizados. El tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 5 minutos a 72 horas, con preferencia de 1 a 48 horas.

Ruta 2



La reacción del compuesto de fórmula (1c), cuando todos los símbolos son tal y como se ha definido en lo que antecede y L¹ representa un grupo residual tal como un átomo de halógeno, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y similares, con un compuesto de fórmula (1d) que puede ser ópticamente activo o racémico, donde R es O o bien S, y todos los demás símbolos son tal y como se han definido en lo que antecede, para producir un compuesto de fórmula general (I). Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dioxano, acetonitrilo, dimetil formamida, DME, benceno, tolueno, éter de petr., heptano, hexano, 2-butanona, xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, isobutanol, ter-butanol, pentanol y similares, o una mezcla de los mismos. Una base del tipo del carbonato de metal alcalino tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, CsCO₃, y similares; o hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH y similares, pueden ser utilizados durante esta reacción. Los hidruros de metal alcalino, tales como NaH, KH, pueden ser usados siempre que el solvente empleado no sea prático ni contenga grupo carbonil. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida en la gama de 0°C hasta la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s) y el tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 1 a 48 horas.

Ruta 3

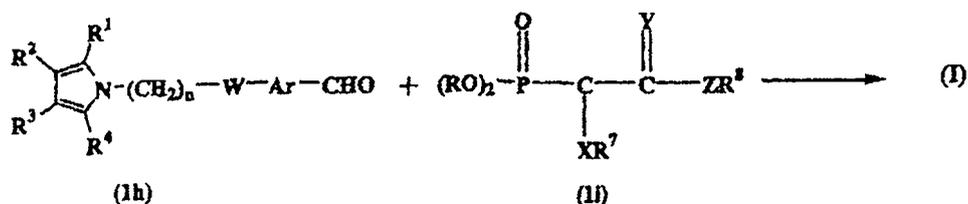


La reacción de un compuesto de fórmula (1e), donde todos los símbolos son como se ha definido con anterioridad y W representa un átomo de oxígeno, con un compuesto de fórmula general (1d) que puede ser ópticamente activo o racémico, donde W es O o S y todos los demás símbolos son tal y como se han definido en lo que antecede, puede ser llevada a cabo utilizando agentes de acoplamiento tales como DCC, EDC, triaril fosfina/dialquil azadicarboxilato tal como PPh₃/DEAD o PPh₃/DIAD y similares. La atmósfera inerte puede ser mantenida utilizando N₂, Ar o He. Se pueden usar solventes tales como tetrahidrofurano, dioxano, DME, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro

ES 2 366 279 T3

de carbono, acetonitrilo y similares. Compuestos tales como 4-dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol, etc., pueden ser utilizados en la gama de 0,05 a 2 equivalentes. Se puede utilizar una temperatura de reacción comprendida en la gama de entre 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, con preferencia desde 20°C hasta 80°C. La duración de la reacción puede estar comprendida en la gama de 0,5 a 24 h, con preferencia de 0,5 a 2 horas.

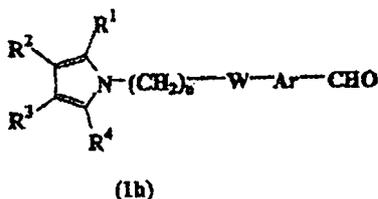
Ruta 4



La reacción de un compuesto de fórmula general (1h), en la que todos los símbolos son según se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de fórmula (1i), donde todos los símbolos son según se ha definido con anterioridad y R representa (C₁-C₈) alquil para obtener un compuesto de fórmula (I) donde R⁵ y R⁶ representan un enlace y todos los demás símbolos son según se ha definido anteriormente, puede ser llevada a cabo bajo condiciones de reacción de Wittig Homer en presencia de una base tal como hidruros de metal alcalino, como NaH o KH, alcóxidos de metal alcalino tales como NaOMe, NaOEt, K⁺t-BuO⁻, o una mezcla de los mismos, organolitios como CH₃Li, BuLi, sec-BuLi, LDA y similares. Se pueden emplear solventes apróticos tales como THF, dioxano, DMF, DMSO, DME y similares o mezcla de los mismos. El HMPA favorece la reacción, pero no es esencial. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida en la gama de -80°C a 100°C, con preferencia desde 0°C hasta 30°C. La reacción avanza más eficazmente bajo condiciones anhidras e inertes.

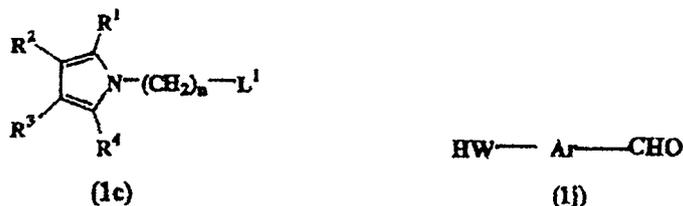
El compuesto de fórmula (I), donde R⁵ y R⁶ representan un enlace, puede ser reducido a un compuesto de fórmula general (I) donde R⁵ y R⁶ representan, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, por reacción con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como 5 - 10% de Pd/C, Rh/C, Pt/C Raney Ni y similar, pudiéndose emplear un 5 - 100% p/p del catalizador o la mezcla del mismo. La presión del gas de hidrógeno puede ser desde una atmósfera a 80 psi. Solventes adecuados son alcoholes tales como etanol, metanol y similares, etil acetato, THF, dioxano, ácido acético y similares. Una temperatura que esté comprendida en la gama de 20°C a 80°C puede ser utilizada para este proceso de reducción. Un solvente metálico tal como magnesio en alcohol o amalgama de sodio en alcohol, puede ser también utilizado para este proceso de reducción.

De acuerdo con una característica de la presente invención, se proporciona un producto intermedio de fórmula (1h),



en la que R² y R³ representan hidrógeno, y R¹, R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, haloalquil, perhaloalquil, nitro, ciano, formil, o grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de (C₁-C₆) alquil lineal o ramificado, (C₂-C₆) alquenal lineal o ramificado, (C₂-C₆) alquínil lineal o ramificado, (C₃-C₇) cicloalquénil, aril, aralquil, heterociclil, heteroaril, heterociclil (C₁-C₆) alquil, heteroar (C₁-C₆) alquil, acil, aciloxi, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, hidroxialquil, aminoalquil, aminoalquil mono-sustituido o di-sustituido, alcóxialquil, ariloxialquil, aralcoxialquil, (C₁-C₆) alquiltio, tio (C₁-C₆) alquil, ariltio, derivados de grupos sulfenil y sulfonil, ácido sulfónico y sus derivados; n representa un número 2 entero, W representa O, S o NR⁹, donde R⁹ representa hidrógeno, (C¹-C⁶) alquil o grupos aril; Ar representa un grupo sustituido o no sustituido divalente aromático simple o fusionado, heteroaromático.

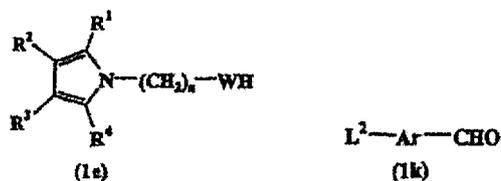
De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un producto intermedio de fórmula general (1h) según se ha definido en lo que antecede, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1c),



20 en la que, $R^1 - R^4$, n , son según se ha definido anteriormente, y L^1 es un átomo de halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro o un grupo residual tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato y similares, con un compuesto de fórmula general (1j), en la que Ar y W son como se han definido en lo que antecede.

25 La reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (1j) para producir un compuesto de fórmula (1h), puede ser llevada a cabo en presencia de un solvente tal como acetona, THF, DMSO, dioxano, 2-butanona, acetonitrilo, DMF, DME, benceno, tolueno, xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, ter-butanol, pentanol y similares, o una mezcla de los mismos. Se pueden usar bases tales como carbonatos de metal alcalino tales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$ y similares; hidróxidos de metal alcalino tales como NaOH, KOH y similares; o se pueden utilizar mezclas de los mismos. Se pueden utilizar hidruros de metal alcalino, tales como NaH, KH y similares, en casos en que el solvente utilizado no sea prótico y no contenga ningún grupo carbonil. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama desde 20°C hasta la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s) y el tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 1 a 48 horas. La atmósfera inerte puede ser mantenida utilizando gases inertes tales como N_2 , Ar o He.

35 Alternativamente, el producto intermedio de fórmula general (1h), puede ser preparado también mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (1e),

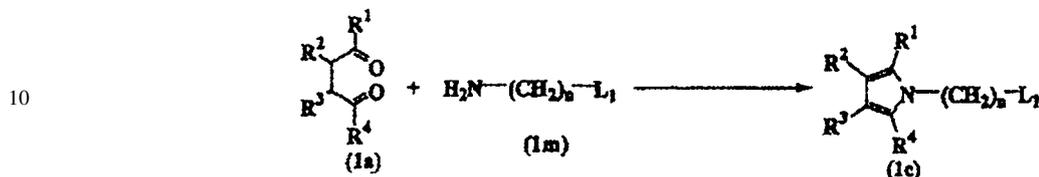


50 en la que $R^1 - R^4$, n y W son según se han definido en lo que antecede, y con un compuesto de fórmula (1k), en la que Ar es según se ha definido con anterioridad y L^2 es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo. La reacción del compuesto de fórmula (1e) con el compuesto de fórmula (1k) para producir un compuesto de fórmula (1h), puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como THF, DMF, DMSO, DME y similares. Se puede utilizar una mezcla de solventes. La atmósfera inerte puede ser mantenida utilizando gases inertes tales como N_2 , Ar o He. La reacción puede ser realizada en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede estar en la gama de 20°C a 150°C, con preferencia a una temperatura comprendida en la gama de 30°C a 100°C. La duración de la reacción puede estar en la gama de 1 a 24 horas, con preferencia de 2 a 6 horas.

60 La reacción de un compuesto de fórmula general (1e), en la que W representa O y todos los demás símbolos son según se ha definido con anterioridad, con el compuesto de fórmula (1), puede ser llevada a cabo utilizando agentes de acoplamiento adecuados tales como diciclohexil urea, triarilfosfina/dialquilazadicarboxilato tal como $PPh_3/DEAD$ y similares. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como THF, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, tolueno, acetonitrilo, tetracloruro de carbono, y similares. La atmósfera inerte puede ser mantenida utilizando gases inertes tales como N_2 , Ar o He. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de DMAP, HOBT, y éstos pueden ser utilizados en la gama de 0,05 a 2 equivalentes, con preferencia 0,25 a 1 equivalente. La temperatura de reacción puede estar en la gama de 0°C a 100°C, con preferencia a una temperatura comprendida en la gama de 20°C a 80°C, pudiendo estar la duración en la gama de 0,5 a 24 horas, con preferencia de 6 a 12 horas.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1c), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1a), en la que R¹ - R⁴ son según se han definido en lo que antecede,

5



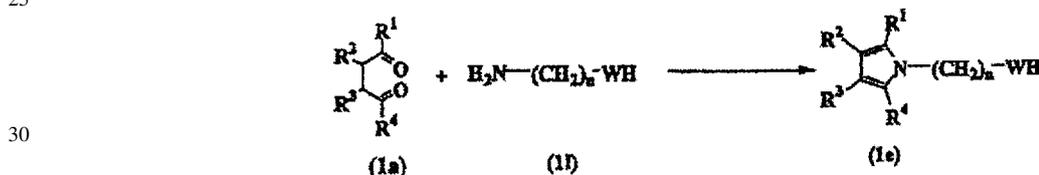
15

con compuesto amino sustituido (1m), donde todos los símbolos son según se ha definido anteriormente, para producir el producto intermedio de fórmula general (1c).

20

En otra realización más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1e), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1a), en la que R¹ - R⁴ son según se han definido con anterioridad,

25



30

35

con compuesto amino sustituido (1l), donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, para producir un producto intermedio de fórmula general (1e).

40

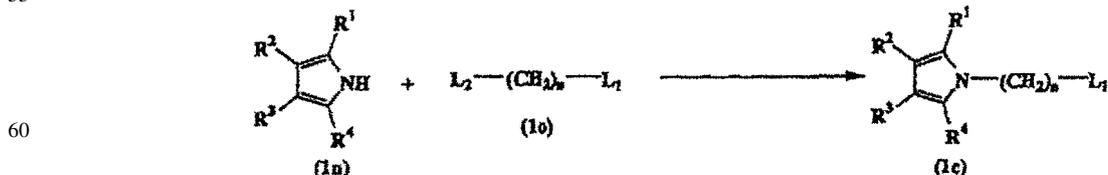
Las reacciones de un compuesto de fórmula general (1a) con un compuesto de fórmula general (11) o un compuesto de fórmula general (1m), puede ser llevada a cabo sin mezcla o en presencia de solventes o de una mezcla de los mismos tal como de tetrahidrofurano, hexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benceno, etil acetato, ter-butil acetato, 1,2-dicloroetano, iso-propanol, ter-butanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción puede estar en la gama de 0°C a la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s). El agua producida puede ser extraída utilizando un separador de agua de Dean Stark o mediante limpiadores de agua tales como los tamices moleculares. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una atmósfera inerte tal como N₂, He o Ar. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenado, ácido toluico y similares.

45

50

En otra realización más de la presente invención, se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (1c), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1n), en el que R¹ - R⁴ son según se han definido en lo que antecede,

55

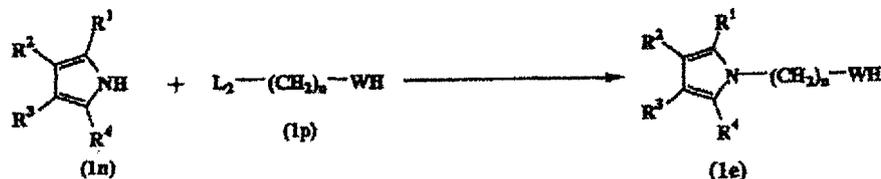


60

65

con el compuesto de fórmula (1o) en el que L₁ y L₂ pueden ser iguales o diferentes y representan grupos residuales tales como un átomo de halógeno como Cl, Br o I, metanosulfato, p-toluenosulfonato y similares; y n es según se ha definido con anterioridad.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (1e), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1n), en el que R¹ - R⁴ son según se han definido con anterioridad,



con el compuesto de fórmula (1p) en el que L₂ representa grupos residuales tales como un átomo de halógeno tal como Cl, Br o I, metanolsulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y n es según se ha definido con anterioridad.

20 La reacción del compuesto de fórmula (1n), ya sea con (1o) o ya sea con (1p), puede ser llevada a cabo en solventes tales como alcohol del tipo del metanol, etanol, iso-propanol y similares; THF, dioxano, DMSO, DMF, acetonitrilo, heptano, benceno, tolueno, sileno y similares. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de bases tales como NaH, KH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, LiNH₂, NaNH₂ y similares. Se puede utilizar un catalizador de transferencia de fase tal como haluro de tetrabutil amonio, hidróxido de tetrabutil amonio (TBAH) y similares. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente empleado. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una atmósfera inerte tal como N₂, He o Ar.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1e), en la que R¹ - R⁴ y n son según se han definido con anterioridad, y W representa O, el cual comprende la reducción del ácido correspondiente:



45 La reducción del compuesto de fórmula general (1q) puede ser llevada a cabo en presencia de solventes o de una mezcla de los mismos, tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter y similares. La temperatura de reacción puede estar en la gama desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s). La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una atmósfera inerte tal como N₂, He o Ar. Se puede utilizar un agente de reducción adecuado tal como borohidruro/yoduro de sodio, diborano y sus derivados, LiAlH₄ y similares.

50 El compuesto de fórmula general (1q) puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (1n) con un compuesto de L₁(CH₂)_{n-1}COOR en el que L₁ y R son según se han definido con anterioridad, seguido de la hidrólisis del grupo éster en ácido usando los procedimientos comúnmente utilizados.

55 Los compuestos de la presente invención tienen centros simétricos y se producen ya sea en forma de racematos o mezclas racémicas, o ya sea también como diaestereómeros individuales de cualquiera de los posibles isómeros, incluyendo los isómeros ópticos, que están incluidos en la presente invención. Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante una o más formas de las que se presentan a continuación:

- 60
- 65
- i. Se puede utilizar uno o más de los reactivos en su forma isomérica simple. Por ejemplo, el compuesto (1b) o (1d) puede ser un estereoisómero puro.
 - ii. Se pueden emplear catalizadores ópticamente puros o ligandos quirales junto con catalizadores de metal en el proceso de reducción. El catalizador de metal puede ser de rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser, con preferencia, fosfinas quirales. (Principios de Síntesis Asimétrica, J. E. Bladwin, serie Ed. Tetrahedron, Volumen 14, Páginas núms. 311-316).

iii. La mezcla de estereoisómeros puede ser reducida mediante procedimientos convencionales tales como resolución microbiana, reduciendo las sales diaestereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales. Los ácidos quirales pueden ser el ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales pueden ser alcaloide de quinina, (+) o (-) brucina, α -metil benzilamina, (+) o (-) fenil glicinol, efedrina, amino azúcares tales como las glucosaminas o un aminoácido básico tal como la lisina, arginina y similares.

iv. La reducción de la mezcla de estereoisómeros puede efectuada también mediante procedimientos químicos, por derivación del compuesto con un compuesto quiral tal como las aminas quirales, los ácidos quirales, los amino alcoholes quirales, los aminoácidos, en una mezcla 1 : 1 de diaestereómeros y los diaestereómeros pueden ser separados mediante procedimientos convencionales de cristalización fraccional, cromatografía y similares, seguido de lixiviación del derivado (Jaques *et al.*, "Enantiómeros, Racematos y Reducción", Wiley Interscience, 1981; R.A. Sheldon, en "Quirotecnología", Marcel Dekker, Inc., NY, Basel, 1993, 173-204 y referencias contenidas en el mismo; A.N. Collins, G.N. Sheldrack y J. Crosby, en "Quiralidad en la Industria II", John Wiley & Sons, Inc., 1997, 81-98 y referencias contenidas en el mismo; E. L. Eliel y S. H. Wilen, en "Estereoquímica del Compuesto Orgánico", John Wiley & Sons, Inc., 1999, 297-464 y referencias contenidas en el mismo).

Se apreciará que en cualquiera de las reacciones mencionadas en lo que antecede, cualquier grupo reactivo de la molécula de substrato puede estar protegido, de acuerdo con la práctica química convencional. Los grupos de protección adecuados de cualquiera de las reacciones mencionadas en lo que antecede son aquellos utilizados convencionalmente en el estado de la técnica. Los procedimientos de formación y extracción de tales grupos de protección son aquellos procedimientos convencionales apropiados para la molécula que se está protegiendo. T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Grupos protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons, Inc., 1999, 3ª Ed., 201-245 junto con las referencias contenidas en el mismo.

Se apreciará que la preparación de compuestos mencionada anteriormente de los compuestos de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o de un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, es un procedimiento estereoselectivo, y que el compuesto de fórmula (I) es un estereoisómero simple. De manera favorable, un compuesto de fórmula (I) está presente en mezcla con menos del 50% p/p de su isómero racémico, adecuadamente un 80 - 100% y preferiblemente un 90 - 100% puro, tal como un 90 - 95%, más preferiblemente un 95 - 100%, por ejemplo el 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y 99,99% ópticamente puro.

Con preferencia, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma ópticamente pura.

La estereoquímica absoluta de los compuestos puede ser determinada utilizando procedimientos convencionales, tal como cristalografía de rayos X.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención pueden ser preparadas mediante tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, ter-bióxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio, alcóxido de magnesio, y similares. Se pueden utilizar solventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, 2-butanona, dioxano, propanol, butanol, isopropanol, diisopropil éter, ter-butil éter o mezclas de los mismos. Se pueden utilizar bases orgánicas tales como lisina, arginina, metil benzilamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina y sus derivados. Las sales de adición de ácido, siempre que sean aplicables, pueden ser preparadas mediante tratamiento con ácidos tales como ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benzeno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido hidroxinaftoico, ácido metano sulfónico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares, en solventes tales como agua, alcoholes, éteres, etil acetato, dioxano, THF, acetonitrilo, DMF, o una alquil cetona inferior tal como acetona o mezclas de los mismos.

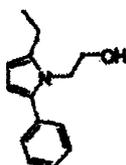
La invención se explica con detalle mediante los ejemplos que se dan a continuación, los cuales se proporcionan a título ilustrativo únicamente, y por lo tanto no deben ser entendidos como limitativos del alcance de la invención.

Los datos espectrales 1H NMR proporcionados en las tablas (vide infra), han sido registrados utilizando un espectrómetro de 300 MHz (Bruker AVANCE-300) y proporcionados en escala δ . Mientras no se mencione otra cosa, el solvente utilizado para el NMR es CDCl₃ que utiliza Tetrametil silano según el estándar interno.

ES 2 366 279 T3

Preparación 1

Preparación de 1-(2 hidroximetil)-5-etil-2-fenil-1H-pirrol (Compuesto núm. 17)



(Compuesto núm. 17)

Una mezcla de 1-fenil-hexano-1,4-diona (5 g), etanol amina (1,6 g) y ácido pivalico (2,15 g), en una mezcla de solvente que contiene n-heptano : tetrahidrofurano : tolueno (4 : 1 : 1, 50 ml), fue sometida a reflujo con agitación a 110 - 120°C. El agua formada durante la reacción fue extraída azeotrópicamente durante 3 a 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el solvente fue extraído. El residuo obtenido fue disuelto en diclorometano (50 ml), lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml), y después con solución salina (50 ml), secada (Na_2SO_4), y el solvente fue evaporado. El compuesto crudo obtenido tenía forma de masa aceitosa. La sustancia curda fue utilizada en la siguiente etapa sin purificación.

De una manera similar a la que se ha descrito en relación con la Preparación 1, los compuestos que siguen de fórmula general (1e) fueron preparados a partir de dicetonas apropiadamente sustituidas según se menciona en la Tabla 1. Estas últimas pueden ser sintetizadas utilizando diversas rutas encontradas en la literatura.

TABLA 1

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
1.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	153	53%
	¹ H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.22 (3H, s); 2.56 (2H, q, J = 7.4 Hz); 3.71 (2H, t, J = 5.86 Hz); 3.88 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.79 - 5.81 (2H, m).					
2.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	167	36%
	¹ H: 1.02 (3H, t, J = 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.6 (2H, t, J = 7.7 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.82 (2H, m).					
3.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	181	58%
	¹ H: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.36 - 1.4 (2H, m); 1.58 - 1.67 (2H, m); 2.22 (3H, s); 2.53 (2H, t, J = 7.7 Hz); 3.7 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.7 - 5.8 (2H, m).					
4.	CH ₃	H	H		201	62%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 3.5 - 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.05-4.09 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.25-7.29 (1H, m); 7.30- 7.38 (4H, m).					
5.	CH ₃	H	H		215	55%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.37 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.10 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.94 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz)					

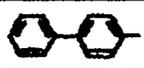
ES 2 366 279 T3

TABLA 1 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
6.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 215	Rend. = 80%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.57 (2H, t, J = 6 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09-7.3 (4H, m).					
7.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 215	Rend. = 60%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.56 (2H, t, J = 6 Hz); 4.07 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09-7.15 (2H, m); 7.24-7.29 (2H, m).					
8.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 231	Rend. = 45%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.53 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.84 (3H, s); 4.0 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.2 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
9.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 280	Rend. = 55%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 3.61-3.63 (2H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.95 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.25-7.3 (2H, m); 7.47-7.52 (2H, m).					
10.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 219	Rend. = 32%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J = 2.8 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.04-7.1 (2H, m); 7.28-7.37 (2H, m)					
11.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 235,5	Rend. = 61%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.12 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz); 7.09-7.37 (4H, m).					
12.	CH ₃	H			P. Mol. = 277	Rend. = 90%
	¹ H: 2.37 (3H, s); 3.5 (2H, t, J = 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.2 (1H, d, J = 2.8 Hz); 7.1-7.4 (10H, m).					
13.	i-Pr	H	H	i-Pr	P. Mol. = 195	Rend. = 93%
	¹ H: 1.21-1.24 (12H, d, J = 6.7 Hz); 2.91-2.98 (2H, m); 3.77 (1H, t, J = 8.2 Hz); 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.8 (2H, s).					
14.	i-Pr	H	H		P. Mol. = 229	Rend. = 86%
	¹ H: 1.29 (6H, d, J = 6.78 Hz); 3.0-3.05 (1H, m); 3.51 (2H, t, J = 6.21 Hz); 4.12 (2H, t, J = 6.25 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.125 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.27-7.31 (9H, m); 7.37 (2H, m)					

ES 2 366 279 T3

TABLA I (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
15.	i-Pr		H		366	45%
	¹ H: 1.43-1.45 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.3 - 3.4 (1H, m); 4.09 - 4.1 (2H, m); 3.80 - 3.85 (2H, m); 6.85 (1H, s); 7.0 - 7.5 (9H, m).					
16	-C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	167	82%
	¹ H: 1.26 (6H, t, J = 7.4 Hz); 2.59 (4H, q, J = 7.4 Hz); 3.78 (2H, t, J = 5.9 Hz); 3.93 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.86 (2H, s)					
17	-C ₂ H ₅	H	H		215	82%
	¹ H: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz); 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz); 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz); (1H,d, J = 3.4 Hz); 6.1(1H,d, J = 3.4 Hz); 7.28-7.39 (5H, m)					
18	-CH ₃	H	H		229	76%
	¹ H: 2.23 (3H, s); 2.8-2.9 (2H,m); 2.91-2.99 (2H, m); 3.69 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.83 (1H,d, J = 3.3 Hz); 5.88 (1H,d, J = 3.6 Hz); 7.17-7.31 (5H, m)					
19	-CH ₃	H	H		231	80%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 3.64 (2H, t, J = 6 Hz); 3.82 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H,d, J = 3.3 Hz); 6.12 (1H,d, J = 3.3 Hz); 6.8-7.32 (4H, m)					
20	-CH ₃	H	H		207	82%
	¹ H: 1.24-1.81 (10H, m); 2.23 (3H, s); 2.47-2.52 (1H, m); 3.76-3.78 (2H, m); 3.94 (2H, t, J = 6 Hz); 5.79-5.83 (2H,m)					
21	-CH ₃	H	H		227	76%
	¹ H: 2.32 (3H,s); 3.6 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); (1H,d, J = 2.94 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.2-7.6 (9H, m)					
22	-CH ₃	H	H		191	70%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.81-3.83 (2H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.33 (2H, dd, J = 3.3 Hz, J ₂ = 3.4 Hz); 6.43 (1H, dd, J = 1.87 Hz, 1.88 Hz); 7.402-7.407 (1H, m)					
23	-CH ₃	H	H		205	80%
	¹ H: 2.30(3H,s); 2.32 (3H, s); 3.85 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.15 (2H, t, J = 5.8Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.43 Hz); 6.22 (1H, d, J = 3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J = 3.54 Hz)					

ES 2 366 279 T3

TABLA 1 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				P. Mol. =	Rend. =
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
24	-CH ₃	H	H		247	100%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.49 (3H, s); 3.58 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.93-5.94 (1H, dd, J = 7.38 Hz, J ₂ = 0.665 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz) 7.22-7.32 (4H, m)					
25	-CH ₃	H	H		226	70%
	¹ H: 2.34 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.14 (2H, t, J = 6 Hz); 6.011 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.23 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.5 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
26	-CH ₃	H	H		293	76%
	¹ H: 2.33 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.31 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.99-7.38 (9H, m)					
27	-CH ₃	H	H		344	85%
	¹ H: 2.28 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 5.7 Hz); 3.74 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.63 (1H, d, J = 3.4 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.25-6.28 (1H, m); 6.31 (1H, t, J = 3.3 Hz); 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz); 7.43-7.48 (3H, m)					
28	-CH ₃	H	H		261	100%
	¹ H: 2.3 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 5.9 Hz); 3.88 (3H, s); 3.9 (3H, s); 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.94-5.95 (1H, m) 6.0 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)					
29	-CH ₃	H	H		258	78%
	¹ H: 2.12 (3H, s); 2.3 (3H, s); 3.61 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J = 2.7 Hz); 6.02 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
30	-CH ₃	H	H		328	92%
	¹ H: 1.4-1.63 (6H, m); 2.3 (3H, s); 2.48-2.5 (4H, m); 2.75 (2H, t, J = 6.03 Hz); 3.5 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.91-5.92 (1H, m); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.889 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
31	-CH ₃	H	H		257	83%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.1 Hz); 4.65 (2H, d, J = 5.3 Hz); 5.28-5.32 (2H, dd, J = 1.35 Hz, J ₂ = 1.35 Hz); 5.40-5.46 (1H, dd, J = 1.58 Hz, J ₂ = 1.5 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.04 (1H, d, J = 3.42 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
32	CH ₃	H	H		309	79%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.64 (2H, t, J = 6 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.09 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.45 Hz); 7.25-7.42 (9H, m)					

ES 2 366 279 T3

TABLA I (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
33	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 279	Rend. = 80%
	¹ H: 2.35 (3H, s); 2.08(3H, s) 3.68 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 6.02 (1H, d, J = 3.5 Hz); 5.7 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.94 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
34	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 313	Rend. = 89%
	¹ H: 1.03-1.69 (11H, m); 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 3.7 (2H, d, J = 6.2 Hz); 4.04 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
35	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 207	Rend. = 55%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 3.4 Hz); 4.13 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.03-7.05 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)					
36	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 307	Rend. = 98%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.58 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.0 (2H, s); 5.91 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.96-6.99 (2H, m); 7.27-7.45 (7H, m)					
37	H	H	H		P. Mol. = 187	Rend. = 99%
	¹ H: 3.7 (2H, t, J = 5.4 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.4 Hz); 6.23 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.4-7.8 (5H, m)					
38	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 165	Rend. = 61%
	¹ H: 0.58 - 0.61 (2H, m); 0.79-0.85 (2H, m); 1.66-1.7 (1H, m); 2.24 (3H, s); 3.87 (2H, t, J = 5.87 Hz); 4.11 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.69 (1H, d, J = 3.26 Hz); 5.76 (1H, d, J = 3.2 Hz)					
39	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 241	Rend. = 47%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.57 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.69 (1H, s); 7.54-7.2 (4H, m)					
40	-CH ₃	COOCH ₃	H		P. Mol. = 259	Rend. = 92%
	¹ H: 2.63 (3H, s); 3.61-3.63; (2H, m); 3.79 (3H, s); 4.07-4.15 (2H, m); 6.54 (1H, s); 7.34-7.43 (5H, m)					

ES 2 366 279 T3

TABLA 1 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
41	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 241	Rend. = 58%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.0 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.9 Hz); 6.84 (1H, d, J = 3.8 Hz)					
42	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 245	Rend. = 99%
	¹ H: 1.43 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 5.99 Hz); 4.02 (4H, m); 5.94 (1H, d, J = 3.28 Hz); 6.04 (1H, d, J = 3.35 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.69 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.6.9 Hz)					
43	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 221	Rend. = 93%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.13 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.67 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.4 Hz);					
44	-CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	P. Mol. = 215	Rend. = 50%
	¹ H: 2.08 (3H, s); 2.2 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6 Hz); 4.07 (2H, t, J = 6 Hz); 6.0 (1H, s); 7.26 (1H, m); 7.3-7.4 (4H, m)					
45	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 245	Rend. = 100%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.04 Hz); 5.92 (1H, d, J = 3.27 Hz); 5.98 (2H, s); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.84 (2H, d, J = 8.46 Hz); 7.16 (1H, s)					
46	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 251	Rend. = 36%
	¹ H: 2.37 (3H, s); 3.42 (2H, t, J = 5.85 Hz); 3.5-3.8 (2H, m); 6.02 (1H, d, J = 3.27 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.43-7.89 (7H, m)					
47	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 307	Rend. = 100%
	¹ H: 2.31 (3H, s); 3.56 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.03 Hz); 5.08 (2H, s); 5.94 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.33-7.44 (9H, m)					
48	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 286	Rend. = 30%
	¹ H: 2.31 (3H, s); 3.76 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.95 (1H, d, J = 3.64 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.9 (1H, d, J = 3.78 Hz)					

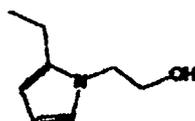
ES 2 366 279 T3

TABLA 1 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
49	-CH ₃	H	H		P. Mol. = 153	Rend. = 53%
¹ H: 1.33 (6H, d, J = 5.13 Hz); 2.94 (3H, s); 3.60 (2H, t, J = 6.07 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.07 Hz); 4.52-4.60 (1H, m); 5.92 (1H, d, J = 2.82 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.27 (2H, d, J = 8.67 Hz)						
50	-CH ₃	H	CH ₃		P. Mol. = 167	Rend. = 36%
¹ H: 1.97 (3H, s); 2.29 (3H, s); 3.51 (2H, t, J = 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6 Hz); 5.83 (1H, s); 7.25-7.43 (5H, m)						

Preparación 2

1-(2-hidroxiethyl)-2-etil-1H-pirrol (compuesto núm. 51)



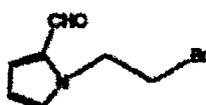
Una mezcla que contiene 1-(2-bromoetil)-2-acetil-1H-pirrol (8,2 g), etileno glicol (45 ml), bolitas de hidróxido de potasio al 85% (8,91 g) e hidrato de hidracina al 80% (6,76 ml), fue agitada a 200°C durante alrededor de 1,5 horas junto con destilación simultánea de los materiales volátiles. El producto obtenido fue extraído con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa de acetato de etilo fue lavada con agua (100 ml), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El producto crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna (gel de sílice 100-200), utilizando acetato de etilo : éter de pet. (8 : 2) como eluyente, para obtener 2,2 g del compuesto del enunciado.

TABLA 2

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
51.	C ₂ H ₅	H	H	H	P. Mol = 181	Rend. = 58%
¹ H: 1.26 (3H, t, J = 6.0 Hz); 2.59 (2H, q, J ₁ = 7.82 Hz, J ₂ = 7.44 Hz); 3.84 (2H, t, J = 5.4 Hz); 3.98 (2H, t, J = 5.35 Hz); 5.92 - 5.93 (1H m); 6.11 (1H, t, J = 3.12 Hz); 6.65 (1H, t, J = 2.22 Hz).						

Preparación 3

1-(2-Bromoetil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (compuesto núm. 52)



(Compuesto núm. 52)

ES 2 366 279 T3

Una mezcla de 2-formilpirrol (1 g), hidróxido de potasio (2,3 g) y DMSO seco (20 ml), fue agitada bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,2-dibromometano (7,9 g) gota a gota a 20 - 25°C y se agitó hasta que la reacción estuvo completa. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción fue extraída con dietil éter (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada fue lavada con agua (30 ml), seguido de solución salina (30 ml), y fue secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado y el compuesto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna (gel de sílice 100 - 200) utilizando etil acetato: hexano (2:8) como eluyente, para obtener el compuesto del enunciado.

De una manera similar a la que se ha descrito en la Preparación 3, se prepararon los compuestos de fórmula (1c) que siguen (dados en la Tabla 3), a partir de derivados de pirrol apropiadamente sustituidos. Estos últimos pueden ser sintetizados utilizando diversas rutas encontradas en la literatura.

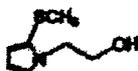
TABLA 3

(1c)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
52.	CHO	H	H	H	202	47%
	¹ H: 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.33 (1H, m); 6.95 - 7.05 (2H, m); 9.5 (1H, m).					
53.	COCH ₃	H	H	H	216	32%
	¹ H: 2.44 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.16-6.18 (1H, m); 6.94 (1H, t, J = 6 Hz); 7.01 7.03 (1H, m).					
54.	-COPh	H	H	H	277	66%
	¹ H: 3.79(2H,t, J=6.08 Hz); 4.75(2H,t, J=6.12 Hz); 6.22(1H, dd, J ₁ =2.57Hz, J ₂ =2.53Hz); 6.825(1H, dd, J ₁ =1.64 Hz, J ₂ =1.67 Hz); 7.08-7.08 (1H, m); 7.45-7.80(5H, 1m)					

Preparación 4

Preparación de 1-(2-hidroxietil)-2-metilio-1H-pirrol (compuesto núm. 55)



(Compuesto núm. 55)

A una mezcla de hidróxido de potasio (7,9 g) y DMSO seco (90 ml), se añadió 2-tiometilpirrol (4 g) gota a gota, a 20 - 25°C, con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación continuó durante 1 h a 20 - 25°C. Se añadió Bromoacetato de etilo (11,85 g) gota a gota, a 20 - 25°C y la agitación continuó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua DM (100 ml) y el pH se hizo ácido (pH = 3) con HCl al 20% (30 ml). La mezcla de reacción fue extraída con dietil éter (2 x 50 ml). El extracto orgánico combinado fue lavado con agua DM (50 ml), solución salina saturada (50 ml), y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado para obtener ácido 2-tiometilpirrol-1-il-acético (4,5 g).

A una solución de borohidruro de sodio (1,77 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió ácido 2-tiometilpirrol-1-il-acético (4 g) disuelto en THF (50 ml), gota a gota, a 20°C - 25°C en un periodo de 10 - 15 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando cesó la evolución del gas de hidrógeno, la mezcla de reacción fue enfriada a 5 - 10°C y se añadió

ES 2 366 279 T3

yodo (5,94 g) disuelto en THF (20 ml) gota a gota a 5°C - 10°C y se agitó adicionalmente durante 2 h a 20°C - 25°C. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de solución de KOH (10 ml) enfriada en hielo y agua DM (50 ml). La solución fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml). El extracto orgánico fue lavado con agua (30 ml), solución salina (30 ml), y secado sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, para obtener el compuesto del enunciado.

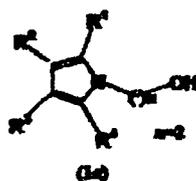
5

De una manera similar a la que se ha descrito en la Preparación 4, los compuestos de fórmula (1e) que siguen (dados en la Tabla 4) fueron preparados a partir de pirrol apropiadamente sustituido. Este último puede ser sintetizado utilizando diversas rutas encontradas en la literatura.

10

TABLA 4

15



20

25

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				P. Mol = 157	Rend = 90%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
55.	SCH ₃	H	H	H		
	¹ H: 2.2 (3H, s); 3.85 (2H, t, J = 8.0 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.5 Hz); 6.14 (1H, dd); 6.38 (1H, dd); 6.85 (1H, dd)					
56.		H	CH ₃	H	P. Mol = 201	Rend = 13%
	¹ H: 2.05 (3H, s); 3.75 (2H, t, J = 6 Hz); 4.03 (2H, t, J = 5.5 Hz); 6.07 (1H, s); 6.62 (1H, s); 7.27 - 7.42 (5H, m).					
57.	CH ₃	H		H	P. Mol = 201	Rend = 57%
	¹ H: 2.24 (3H, s); 3.82 - 4.01 (4H, m); 6.19 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.1 - 7.4 (5H, m).					
58.	CH ₃	H	CH ₃	H	P. Mol = 139	Rend = 40,4%
	¹ H: 2.02 (3H, s); 2.19 (3H, s); 3.7 - 3.9 (4H, m); 5.73 (1H, s); 6.36 (1H, s).					

30

35

40

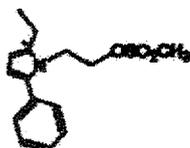
45

Preparación 5

Preparación de sulfonato de metil 2-(5-etil-2-fenil-1H-pirrol) etano (Compuesto núm. 80)

50

55



60

65

A una solución de compuesto 17 (4,0 g en 30 ml de diclorometano) obtenido en la preparación 1, se añadió trietilamina (2,75 ml) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonyl (2,1 g) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 20 a 25°C, y fue agitada a esa temperatura durante alrededor de 2 h (TLC). Una vez que se completó la reacción, se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica fue separada. La mezcla fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml), agua (20 ml) y a continuación con solución salina (20 ml) y secada sobre Na₂SO₄. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. La sustancia curda fue utilizada en la siguiente etapa sin purificación.

ES 2 366 279 T3

De una manera similar a la que se ha descrito en la Preparación 5, los compuestos de fórmula (1c) que siguen (dados en la Tabla 5) fueron preparados a partir de los derivados de pirrol (1e) apropiadamente sustituidos, descritos en lo que antecede.

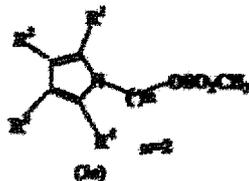


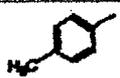
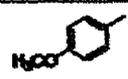
TABLA 5

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol. =	Rend. =
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
59.	CH ₃	H	CH ₃	H	217	98%

60.	C ₂ H ₅	H	H	H	217	90%
¹ H: 1.20 (3H, t, J = 2.84 Hz); 2.50 (2H, q, J = 7.32 Hz); 2.71 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.52 Hz); 4.41 (2H, t, J = 5.5 Hz); 5.92 (1H, m); 6.11 (1H, t, J = 3.16 Hz); 6.83 (1H, t, J = 2.26 Hz).						
61.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	231	58%
¹ H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.25 (3H, m) 2.57 (2H, q, J = 7.42 Hz); 2.69 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m).						
62.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	248	45%
¹ H: 1.02 (3H, t, J = 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.69 (3H, s); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m)						
63.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	259	72%
¹ H: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.44 - 1.46 (2H, m); 1.58 - 1.62 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 5.9 Hz); 2.7 (3H, s); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.39 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 (2H, s).						
64.	CH ₃	H	H		279	98%
¹ H: 2.34 (3H, s); 2.83 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27 - 7.43 (6H, m).						
65.	CH ₃	H		H	279	86%
¹ H: 2.28 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.16 (2H, d, J = 5.4 Hz); 4.4 (2H, d, J = 5.4 Hz); 6.2 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.17 (1H, d, J = 6.75 Hz); 7.3 (2H, d, J = 7.0 Hz); 7.46 (2H, d, J = 7.0 Hz).						

ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
5 66.	CH ₃	H	H		P. Mol.=293	Rend. = 68%
10	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.65 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.19-7.25 (4H, m).					
15 67.	CH ₃	H	H		P. Mol.=293	Rend. = 95%
20	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.66 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.37 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.42 Hz); 7.12- 7.16 (2H, m); 7.25-7.31 (2H, m).					
25 68.	CH ₃	H	H		P. Mol.=293	Rend. = 55%
30	¹ H: 2.34 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.13- 7.29 (4H, m).					
35 69.	CH ₃	H	H		P. Mol.=309	Rend. = 62%
40	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.8 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.45 Hz); 4.24 (2H, t, J = 5.45 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.26 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
45 70.	CH ₃	H	H		P. Mol.=358	Rend. = 70%
50	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.13 - 4.15 (2H, m); 4.2 - 4.25 (2H, m); 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.21 - 7.26 (2H, m); 7.52 - 7.55 (2H, m).					
55 71.	CH ₃	H	H		P. Mol.=297	Rend. = 90%
60	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.1 (2H, d, J = 5.6 Hz); 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.04-7.1 (2H, m); 7.2-7.3 (2H, m).					
65 72.	CH ₃	H	H		P. Mol.= 313.5	Rend. = 82%
70	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, d, J = 6.3 Hz); 4.25 (2H, d, J = 6.3 Hz); 5.96 - 5.97 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27 - 7.4 (4H, m).					
75 73.		H	CH ₃	H	P. Mol.=279	Rend. = 90%
80	¹ H: 2.13 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.2 - 4.28 (4H, m); 6.05 (1H, s); 6.59 (1H, s); 7.29 - 7.43 (5H, m).					
85 74.	CH ₃	H			P. Mol.=355	Rend. = 90%
90	¹ H: 2.3(3H, s); 2.73 (3H, s); 4.09 - 4.14 (4H, m); 6.2 (1H, s); 7.0 - 7.4 (10H, m).					
95 75.	i-Pr	H	H	i-Pr	P. Mol.=272	Rend. = 37%
100	¹ H: 1.23-1.25 (12H, d, J = 6.7 Hz); 2.76 (3H, s); 2.82 - 2.99 (2H, m); 4.18 (2H, m); 4.33 (2H, m); 5.88 (2H, s)					

ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
76.	t-Pr	H	H		307	100%
¹ H: 1.30 (6H, t, J = 6.78 Hz); 2.65 (3H, m); 2.86 - 3.00 (1H, m); 4.04 (2H, t, J = 6 Hz); 4.32 (2H, t, J = 6 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.32-7.43 (5H, m).						
77.	t-Pr		H		444	15%
¹ H: 1.5-1.52 (6H, d, J = 7.1 Hz); 2.84 (3H, s); 3.44 - 3.52 (1H, m); 4.12 - 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.3-4.34 (2H, t, J = 6.4 Hz); 6.32 (1H, s); 7.12-7.18 (3H, t, J = 8.5 Hz); 7.3-7.4 (4H, m); 7.56-7.59 (2H, d, J = 7.6 Hz).						
78.	SCH ₃	H	H	H	235	95%
¹ H: 2.29 (3H, s); 2.77 (3H, s); 4.35 - 4.48 (4H, m); 6.17 (1H, dd); 6.4 (1H, dd); 6.85 (1H, dd).						
79.	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	245	82%
¹ H: 1.27 (6H, t, 7.3 Hz); 2.58 (4H, q, J = 7.4 Hz); 2.7 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 6.04 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.8 (2H, s)						
80.	C ₂ H ₅	H	H		293	92%
¹ H: 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz); 2.6-2.7 (5H, m); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.59 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.48 Hz); 7.3-7.43 (5H, m)						
81.	CH ₃	H	H		307	96%
¹ H: 2.24 (3H, s); 2.65 (3H, s); 2.8-2.85 (2H, m); 2.94-2.99 (2H, m); 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.28 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.84 (1H, d, J = 3.39 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.18-7.23 (3H, m); 7.31-7.32 (2H, m)						
82.	CH ₃	H	H		309	75%
¹ H: 2.34 (3H, s); 2.68 (3H, s); 3.63 (3H, s); 4.16 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.29 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.42 Hz); 6.94-7.34 (4H, m)						
83.	CH ₃	H	H		285	84%
¹ H: 1.21-1.88 (10H, m); 2.24 (3H, s); 2.24-2.45 (1H, m); 2.7 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.94 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6 Hz); 5.79-5.83 (2H, m)						
84.	CH ₃	H	H		355	74%
¹ H: 2.35 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.17 (2H, t, J = 5.59 Hz); 4.33 (2H, t, J = 5.55 Hz); 5.99 (1H, d, J = 2.49 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.18 Hz); 7.2-7.65 (8H, m)						

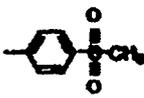
ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
85.	CH ₃	H	H		269	84%
	¹ H: 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s); 4.35 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.43(2H, J=4.9Hz); 5.91-5.92 (1H, dd, J ₁ =0.68 Hz, J ₂ =0.73 Hz); 6.3 (2H, d, J=3.5 Hz); 6.35 (1H, d, J=2.8 Hz); 7.41-7.42 (1H, dd, J ₁ =0.7 Hz, J ₂ =0.65 Hz)					
86.	CH ₃	H	H		283	90%
	¹ H: 2.30 (3H, s); 2.32 (3H, s); 2.68 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.20 (2H, t, J=4.9 Hz); 5.93 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.33 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.22 (1H, d, J=3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J=3.54 Hz)					
87.	CH ₃	H	H		325	80%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.5 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.14 (2H, t, J=5.82 Hz); 4.25 (2H, t, J=5.64 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.25-7.27 (4H, m)					
88.	CH ₃	H	H		304	90%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.16 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.32 (2H, t, J= 5.8 Hz), 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.238 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.69 (2H, d, J=8.5 Hz)					
89.	CH ₃	H	H		371	85%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, t, J=5.5 Hz); 4.26 (2H, t, J=5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.29 Hz); 6.09 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.0-7.38 (9H, m)					
90.	CH ₃	H	H		422	93%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.75 (3H, s); 3.96 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.18 (2H, t, J=5.98 Hz); 5.68 (1H, d, J=3.47 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.38 Hz); 6.27-6.28 (1H, dd, J ₁ = 1.72 Hz, J ₂ =1.75 Hz); 6.32 (1H, t, J=3.3 Hz); 7.18 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.45-7.47(1H, dd, J=1.7 Hz, J ₂ =1.72 Hz)					
91.	CH ₃	H	H		339	78%
	¹ H: 2.26 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.89 (3H, s); 3.92 (3H, s); 4.15-4.25 (4H, m); 5.95 (1H, d, J=3.0 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)					
92.	CH ₃	H	H		336	90%
	¹ H: 2.1 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.11 (2H, t, J=5.35 Hz); 4.27 (2H, t, J= 5.6 Hz); 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz)(no peak of py proton)					

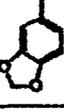
ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
93.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 269	Rend. = 84%
	¹ H: 1.45-1.65 (6H, m); 2.32 (3H, s); 2.51-2.52 (4H, m); 2.67 (3H, s); 2.8 (2H, t, J=6 Hz); 4.1-4.15 (4H, m); 4.2 (2H, t, J= 5.5 Hz); 5.9 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.96 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz)					
94.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 283	Rend. = 90%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.14 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.57 (2H, d, J= 5.3 Hz) Hz; 5.32-5.47 (1H, dd, J ₁ =1.35 Hz, J ₂ =1.35 Hz); 5.4-5.48 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 1.5 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.05 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.06-6.14 (1H, m); 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.728 (2H, d, J=8.5 Hz)					
95.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 325	Rend. = 80%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 2.74 (3H, s); 3.1 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.86 Hz); 4.34 (2H, t, J=5.83 Hz); 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.26 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.5 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.97 (2H, d, J=8.5 Hz)					
96.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 304	Rend. = 90%
	¹ H: 1.03-1.69 (11H, m); 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.7 (3H, t, J = 6.24 Hz); 4.11 (2H, t, J = 3.3 Hz); 4.2 (2H, t, J = 3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz)					
97.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 371	Rend. = 85%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.6 (3H, s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.9-7.01 (1H m); 7.05-7.06 (1H, m); 7.29 (1H, m)					
98.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 422	Rend. = 93%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.2 (2H, t, J = 5.3 Hz); 5.09 (2H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.26-7.46; (7H, m)					
99.	H	H	H	C ₆ H ₅	P. Mol. = 339	Rend. = 78%
	¹ H: 2.7 (3H, s); 4.12 (4H, m); 6.22 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.3-7.9 (5H, m)					
100.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 336	Rend. = 90%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.75 (3H, s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.78 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.86 (1H, d, J = 3.4 Hz)					

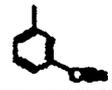
ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
101.	CH ₃	H	H		323	99%
¹ H: 1.44 (3H, t, J= 6.96 Hz); 2.33 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.05 (2H, t, J= 6.96 Hz); 4.09 (2H, t, J= 5.0 Hz); 4.23 (2H, m), 5.94 (1H d, J=3.24 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.34 Hz); 6.93 (2H, d, J= 9.43 Hz); 7.26 (2H d, J= 8.63 Hz)						
102.	CH ₃	H	H		299	96%
¹ H: 2.3 (3H, s); 2.6 (3H, s); 4.29 (4H, s); 5.9 (1H, d, J= 3.4 Hz); 6.17 (1H, d, J= 3.5 Hz); 6.7 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.77 (1H, d, J= 3.4 Hz)						
103.	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	293	92%
¹ H: 2.04 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.12 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.24 (2H, t, J= 5.6 Hz); 6.01 (1H, s); 7.2-7.4 (5H, m)						
104.	CH ₃	H	H		243	95%
¹ H: 0.69-0.82 (2H, m); 0.82-0.87 (2H, m); 1.5-1.6 (1H, m); 2.24 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.27 (2H, t, J =5.9Hz); 4.45 (2H, t, J= 5.8 Hz), 5.68 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.75 (1H d, J= 3.34 Hz)						
105.	CH ₃	H	H		319	81%
¹ H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 3.83 (2H, t, J= 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J= 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J= 3.63 Hz); 6.37 (1H, d, J= 3.63 Hz); 6.69 (1H, s); 7.34-7.72 (4H, m)						
106.	CH ₃	COOCH ₃	H		337	84%
¹ H: 2.64 (3H, s); 2.73 (3H, s); 3.81 (3H, s); 4.11 (2H, t, J=5.76Hz); 4.29(2H, t, J= 5.76 Hz); 6.56 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m).						
107.	CH ₃	H	H		323	85%
¹ H: 2.32 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.14 (2H, t, J= 5.37 Hz); 4.23 (2H, t, J= 5.47 Hz); 5.82 (1H, d, J= 2.85 Hz); 6.0 (2H, s); 6.03 (1H, d, J= 3.39 Hz); 6.74-6.86 (3H, m)						
108.	CH ₃	H	H		329	97%
¹ H: 2.39 (3H, s); 2.59 (3H, s); 3.91-3.96 (2H, m); 4.1-4.16 (2H, m); 6.07 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.17 (1H, d, J= 3.36 Hz); 7.43-7.90 (7H, m)						

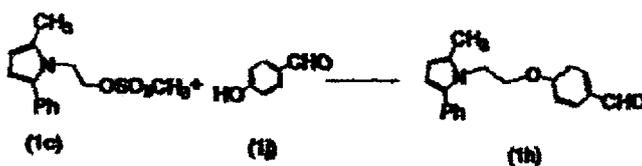
ES 2 366 279 T3

TABLA 5 (continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
109.	CH ₃	H	H		385	100%
	¹ H: 2.31 (3H, s); 2.62 (3H, s); 4.08 (2H, t, J = 5.58 Hz); 4.18 (2H, t, J = 5.85 Hz); 5.1 (2H, s); 5.94 (1H, d, J = 3.03 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.42 Hz); 6.92-7.44 (9H, m)					
110.	CH ₃	H	H		364	96%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.28 (4H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.75 Hz); 7.02 (1H, d, J = 3.81 Hz)					
111.	CH ₃	H	H		337	100%
	¹ H: 1.36 (6H, d, J = 6.03 Hz); 2.32 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.29 Hz); 4.22 (2H, t, J = 5.33 Hz); 4.53-4.61 (1H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz)					
112.	CH ₃	H	CH ₃		293	95%
	¹ H: 1.88 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.03 (2H, t, J = 5.28 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5.5 Hz); 5.83 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m)					

Preparación 6

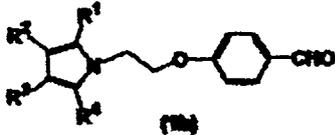
4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]benzaldehído (compuesto núm. 113)



A una suspensión de carbonato de potasio (16,43 g) en dimetil formamida (50 ml), se añadió 4-hidroxi benzaldehído (4,37 g) y se calentó entre 90°C y 95°C. A la solución, se añadió sulfonato de metil 1-[5-metil-2-fenil-1H-pirrol-1-il]etano (10 g) (compuesto núm. 64) disuelto en dimetil formamida (50 ml) dentro de un período de 30 minutos, y la reacción continuó durante 4 horas más. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml) y fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml), lavada con agua (3 x 100 ml), solución salina (200 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, para producir el compuesto del enunciado.

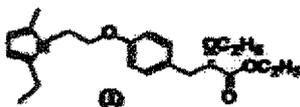
ES 2 366 279 T3

TABLA 6

						
Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1p)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
113.	CR ₃	H	H		P. Mol = 306	Rend. = 99%
¹ H: 2.39 (3H, s); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.35 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.12 (1H, t, J = 3.4 Hz); 6.74 (2H, d, J = 8.7); 7.38 - 7.42 (5H, m); 7.73-7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz); 9.85 (1H, s).						

Ejemplo 7

(S)-Etil 3-{4-[2-(2-etil-5-metil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropionato (Ejemplo 5)



Una mezcla de (S)-etil 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato (2,24 g) y carbonato de potasio seco (3,7 g) en dimetil formamida (30 ml) fue agitada a 80°C durante 30 minutos. Se añadió compuesto núm. 61 (227 g) a 40°C y se siguió agitando a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C - 25°C y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla de reacción fue extraída con etil acetato (2 x 40 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml), solución salina (40 ml) y fue secada sobre sulfato de sodio. La capa orgánica fue evaporada bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice (malla de 100 - 200) utilizando acetato de etilo : éter de petróleo (1 : 9) como eluyente para proporcionar el compuesto del enunciado como un aceite amarillo (1.654 g, 45%).

Preparación 8

(S)-Etil 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropionato (Ejemplo 3)

Una mezcla de (S)-etil-3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato (1,12 g) y de carbonato de potasio (2,37 g) en dimetil formamida (20 ml) fue agitada a 80°C durante 30 minutos. Se añadió 1-(2-bromoetil)-2-carbaldehído pirrol (1,0 g, Compuesto núm. 52) a 40°C y la agitación continuó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C - 25°C y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla de reacción fue extraída con etil acetato (2 x 25 ml), lavada con agua (2 x 20 ml), solución salina (25 ml) y fue secada sobre sulfato de sodio. La capa orgánica fue evaporada bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice (malla de 100 - 200) utilizando etil acetato : éter de petróleo (1 : 9) como eluyente para proporcionar el compuesto del enunciado en forma de aceite amarillo (0,4 g, 22%).

Preparación 9

(S)-Etil 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropionato (Ejemplo 24)

Una mezcla de (S) etil 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato (23 g), y de carbonato de potasio seco (2,6 g) en tolueno (15 ml), fue calentada a reflujo durante 45 minutos con extracción continua de agua utilizando un separador de agua Dean-Stark- La mezcla fue enfriada a 50°C y se añadió mesilato, compuesto núm. 80 (2,9 g). La mezcla de reacción continuó a reflujo durante 24 horas. Más tarde fue enfriada a 20°C - 25°C y se destiló tolueno a presión reducida. Al residuo, se añadió agua DM (30 ml) y el producto crudo fue extraído con etil acetato (2 x 25 ml), lavado con agua (2 x 20 ml), solución salina (25 ml), y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando etil

ES 2 366 279 T3

acetato : éter de petróleo (60-80) (1 : 9) como eluyente para proporcionar el producto del enunciado como un aceite amarillo (73%).

De una manera similar a la que se ha descrito para la preparación 7 - 9, los compuestos de fórmula (I) que siguen (dados en la Tabla 7) fueron preparados a partir de los derivados de pirrol apropiadamente sustituidos descritos en la Tabla 5 o bien obtenidos a partir de otros procedimientos descritos en la presente memoria.

TABLA 7

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)					P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
8.	CH ₃	H	H			421	85%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9-2.92 (2H, dd); 3.32 - 3.35 (1H, m); 3.5 - 3.58 (1H, m); 3.9 - 3.92 (3H, m); 4.12 - 4.19 (2H, q); 4.28 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 - 5.97 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.1 - 6.11 (1H, d, J = 3.11 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.06- 7.09 (2H d, J = 8.5 Hz), 7.3 - 7.4 (5H, m).						
10.	CH ₃	H	H			435	34%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.39 (3H, s); 2.9-2.92 (2H, m); 3.3 - 3.37 (1H, m); 3.55 - 3.62 (1H, m); 3.91 - 4.2 (5H, m); 4.27 (2H, m); 5.95 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.35 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.29 (2H, d, J = 6.78 Hz).						
27.	CH ₃	H	H			411	34%
	¹ H: 1.15 (1H, m); Hz); 5.915.92 (2H, d,	(3H, t, 3.53-3.63 (1H, J=8.5 Hz);	J=6.9Hz); 1.22 (3H, (1H, m); 3.9 m); 6.31-6.38 7.41-7.42 (1H,	t, J=7 Hz); (1H, t, J = (2H, m); m)	2.35 (3H, s); 2.91-2.94 6.0 Hz); 4.12-4.2 (4H, 6.42-6.45 (1H, m); 6.7		(2H, m); 3.29-3.38 m); 4.4 (2H, t, J - 6.4 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.13
28.	CH ₃	H	H			467	80%
	¹ H: 1.15 J=7.26 Hz); 4.29 (2H; t Hz); 7.0	(3H, t, J=6.9 3.23-3.38 J = 8.55 (2H, d, J=8.5Hz);	Hz); 1.22 (1H, m); Hz); 5.96 (1H, d,	(3H, t, J=7.1 3.53-3.61(1H, J=3.36 Hz); 7.22-7.33(4H, m)	Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 m); 3.89-3.97 6.0 (1H, d, J=3.39		(3H, s); 2.92 (2H, d, (3H, m); 4.19(2H, t, J=7 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5
29.	CH ₃	H	H			425	50%
	¹ H: 7.26 Hz); 4.36 (2H, 6.26 (1H, d, J=3.5	3.3-3.38 t, J=8.4 Hz);	1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 (1H, m); 3.4-3.63 Hz); 3.91 (1H, 6.7 (2H, d, J=8.6	(1H, d, J=3.4 Hz),	Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 (3H, s); m); 3.94 (1H, t, J=6.0 Hz); 5.9-6.0(1H,m) 6.227.13- (2H, d, J=8.56 Hz)		2.94 (2H, d, J= Hz); 4.12.4.19 (4H, m); (1H, d, J=3.06 Hz);

ES 2 366 279 T3

TABLA 7 (continuación)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
31.	CH ₃	H	H		5.13	60%
	J=6.3 Hz);	5.96 (1H, (11H, m)	d, J=3.3 Hz);	H: 1.15 (3H, t, J=7Hz); 1.22 (3H, t, J=8.9Hz); 2.37 (3H, s); 2.93 (2H, d, J=7Hz); 3.29-3.38 (1H, m); 3.54-3.62 (1H, m); 3.94 (3H, t, J=6.2Hz); 4.17 (2H, q, J=7Hz) 4.28 (2H, t, 6.08 (1H,		
43.	CH ₃	H	H		385	60%
	¹ H: 0.6-0.62 (2H, m); 0.81-0.94 (2H, m); 1.15 (3H, t, J=6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.7 (1H, m); 2.27 (3H, s); 2.94 (2H, d, J=5.54 Hz); 3.3-3.9 (2H, m); 3.95-3.96 (1H, m); 4.12-4.2 (4H, m); 4.32 (2H, t, J=6.43 Hz); 5.7 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.76 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.76 (2H, d, J=8.61 Hz); 7.14 (2H, d, J=8.58 Hz)					
44.	CH ₃	H	H		461	41.5%
	¹ H: 1.14 (3H, t, J=6.98 Hz); 1.21 (3H, t, J=6.04 Hz); 3.39 (3H, s); 2.92 (2H, d, J=6 Hz); 3.57-3.32 (2H, m); 3.92 (1H, t, J=3.56 Hz); 4.15 (2H, q, J ₁ =7.13 Hz, J ₂ =7.12 Hz); 4.23 (2H, t, J=6.06 Hz); 4.53 (2H, t, J=6.05 Hz); 5.99 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.56 (1H, d, J=3.6 Hz); 6.69 (1H, s); 6.73 (2H, d, J=8.59 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.54-8.2 (4H, m)					
46.	CH ₃	H	H		465	28%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.99 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.12 Hz); 2.35 (3H, s); 2.92 (2H, d, J=5.91 Hz); 3.0-3.8 (2H, m); 3.89-3.95 (3H, m); 4.12-4.17 (2H, q, J ₁ =7.11 Hz, J ₂ =7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J=6.12); 5.93 (1H, d, J=3.33 Hz); 5.99 (2H, s); 6.03 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.62 (2H, d, J=1.67 Hz); 6.84-6.88 (3H, m); 7 (2H, d, J=8.64 Hz)					
49.	CH ₃	H	H		506	50%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.99 Hz); 1.123 (3H, t, J=7.14 Hz); 2.35 (3H, s); 2.92 (2H, m); 3.33-3.59 (2H, m); 3.94 (1H, t, J=6.7 Hz); 4.04 (2H, t, J=6.22 Hz); 4.13-4.2 (2H, q, J ₁ =7.11 Hz, J ₂ =7.11 Hz); 4.31 (2H, t, J=6.24 Hz); 5.92 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.2 (1H, d, J=3.51 Hz); 6.7 (2H, d, J=8.61 Hz); 6.78 (1H, d, J=3.78 Hz); 6.99 (1H, d, J=3.75 Hz); 7.12 (2H, d, J=8.58 Hz)					

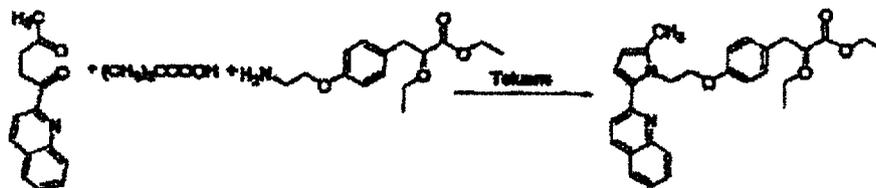
ES 2 366 279 T3

TABLA 7 (continuación)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)					P. Mol. =	Rend. =
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
52.	CH ₃	H	H			427	42%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9 (2H, m), 3.3 (1H, m) 3.6 (1H, m); 3.9 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.12-4.2 (2H, q, J ₁ =J ₂ = 7 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.0-7.1 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)						
53.	CH ₃	H	H			527	52%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 6.9); 2.3 (3H, s); 2.90-2.93 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.55 (1H, m); 3.9 (2H, m) 4.1-4.15 (3H, m); 4.2 (2H, m); 5.1 (2H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.3-7.47 (7H, m)						
58.	CH ₃	H	H			441	53%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.93 (2H, d, J = 6.17 Hz); 3.33-3.59 (2H, m); 3.9 (1H, t, J = 6.6 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.15 (2H, m); t, J ₁ = 6.4 Hz, J ₂ = 7 Hz); 4.32 (2H, t, J=6.4 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.68-6.71 (3H, m); 6.8 (1H, d), 7.1 (2H d, J = 8.2 Hz)						

Preparación 10

(S)-Etil [3-{4-[2-(5-metil-2-quinolinil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (Ejemplo 62)



Una mezcla de compuesto (0,8 g), ácido piválico (0,06 g), amino éster (0,4 g) en tolueno (20 ml), fue calentada a reflujo durante 3 horas con extracción continua de agua utilizando un aparato Dean-Stark. Más tarde, fue enfriada a 20 - 25°C y el tolueno fue destilado a presión reducida. Al residuo, se añadió agua D.M. (20 ml), y se extrajo un producto crudo con etilacetato (2 x 30 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y con solución salina saturada (30 ml). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ para obtener un aceite marrón espeso (0,32 g). El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice (100 - 200) y etil acetato : éter de PET (1 : 9) como eluyente para proporcionar un aceite espeso amarillento (0,1 g).

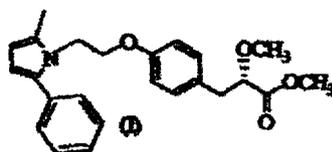
De una manera similar a la que se ha descrito en la preparación 10, se prepararon los compuestos de fórmula general (I) que siguen.

TABLA 8

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				P. Mol. = 422	Rend. = 21%
	R ₁	R ₁	R ₃	R ₄		
64.	CH ₃	H	H			
¹ H: 1.15 (3H, J = 7Hz); 1.22 (3H, J = 6.9Hz); 2.39 (3H, s); 2.81 (2H, d, J = 7.02Hz); 3.32-3.57 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 6.63 Hz); 4.15 (2H, q, J ₁ = 7.14 Hz, J ₂ = 7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.06 Hz); 4.81 (2H, t, J = 6.07 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.21 Hz); 6.53 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.75 (2H, d, J = 8.49 Hz), 7.02-7.08 (1H, m); 7.10 (2H, d, J = 8.64); 7.51 (1H, d, J = 8.07 Hz); 7.3-7.6 (1H, m); 8.49-8.50 (1H, m)						

Preparación 12

(S)-Metil 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato (Ejemplo 67)



Utilizando un procedimiento similar al que se ha descrito en la preparación 7, (S)-metil 3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropanoato (3,3 g), y mesilato (Compuesto núm. 64 (Tabla 5), 4,38 g), proporcionaron los compuestos del enunciado (1,2 g, 20%).

De una manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo anterior, se preparó el derivado propoxi correspondiente (Ejemplo núm. 68) utilizando (S)-propil 3-(4-hidroxifenil)-2-propoxi propionato y mesilato (dados en la Tabla 5).

TABLA 10

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				R=CH ₃	P. Mol. = 393	Rend.=20%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
67.	CH ₃	H	H				
¹ H: 2.37 (3H, s); 2.9-3(2H, m); 3.33 (3H, s); 3.71 (3H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.96 Hz); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.67 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.30-7.40 (5H, m).							

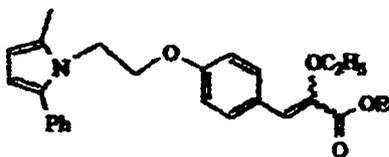
ES 2 366 279 T3

TABLA 10 (continuación)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				R = C ₃ H ₇	P. Mol. = 449	Rend. = 20%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
68.	CH ₃	H	H				
¹ H: 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 - 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s) 2.91 (2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 7.4 Hz); 5.97 (1H, d, J = 339 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.25 - 7.4 (5H, m).							

Preparación núm. 13

Etil (E/Z) 2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}prop-2-anoato (Ejemplo 69)



A una solución de trietil 2-etoxifosfonoacetato (12,5 g) en THF seco (60 ml), se añadió lentamente una suspensión enfriada en hielo, bien agitada, de NaH (1,8 g, dispersión del 60% en aceite) en THF seco (60 ml) bajo atmósfera de N₃. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 minutos y se añadió 4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il) etoxi] benzaldehído (compuesto núm. 113) (10,8 g) en THF seco (80 ml). Se permitió que la mezcla se calentara hasta 20°C a 25°C y se agitó durante 3,5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue diluido con agua (150 ml), el producto fue extraído además con etil acetato (2 x 150 ml). El extracto combinado fue lavado con agua (150 ml), solución salina (50 ml), y fue secado sobre sulfato de sodio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo. El producto crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando éter de petr. : éter (9 : 1) como eluyente para proporcionar isómeros E y Z, que fueron aislados mediante la extracción de los solventes.

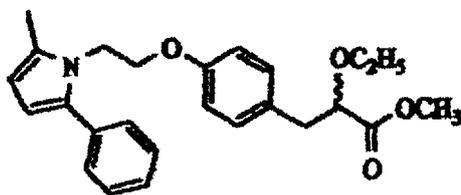
TABLA 11

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol				P. Mol. = 419	Rend. = 40% Isómero-E/Z
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
69.	CH ₃	H	H	Fenil		
70.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol. = 419	Rend. = 15%
	E-isómero ¹ H: 1.13 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.4 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 3.86 - 3.95 (4H, m); 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz); 4.27 - 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.03 (1H, s); 6.11 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 - 6.6 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.03 - 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz) 7.32 - 7.34 (1H, m); 7.35 - 7.41 (4H, m).					
71.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol. = 419	Rend. = 15%
	Z-isómero ¹ H: 1.33-1.38 (6H, t, J = 7.0 Hz); 2.38 (3H, s); 3.92 - 3.99 (4H, m); 4.24 - 4.33 (4H, m); 5.98 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.63 - 6.6 (2H, d, J = 8.9 Hz); 6.92 (1H, s); 7.33 (1H, m); 7.36 - 7.41 (4H, m); 7.64-7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz).					

ES 2 366 279 T3

Preparación 14

(R/S) Metil-2-etoxi-3[4-[2-[2-metil-5-fenil-1H-pirrol-1-il]etoxi]fenil]propanoato (Ejemplo 72)



La mezcla de compuestos de E/Z (Ejemplos núms. 70 y 71) obtenida en la preparación 13 (7,1 g, 0,016 moles) y virutas de magnesio (7,3 g, 0,03 moles) en metanol seco (70 ml), fue agitada a 25°C durante 3,5 h. Se añadió H₂O (150 ml) y el pH de la mezcla de reacción fue ajustado en 2-3 con un 35% de ácido clorhídrico. E, producto fue extraído en etil acetato (2 x 100 ml), el extracto combinado fue lavado con H₂O (2 x 100 ml), solución salina (100 ml), y secado sobre Na₂SO₄. El extracto fue concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando éter de petr. : éter (9 : 1) como eluyente. El producto obtenido era mezcla racémica pero el éster de etilo fue convertido en éster de metilo.

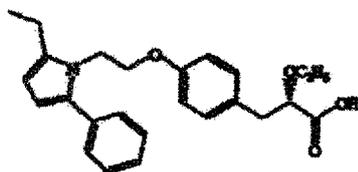
Alternativamente, la mezcla de compuesto E y Z se hidrogenó en presencia de catalizador de Pd/C al 10% a una presión de 60 psi, para obtener el compuesto del enunciado.

TABLA 12

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol				P. Mol = 407	Rend = 50%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
72.	CH ₃	H	H			
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.37 (3H, s); 2.80 - 2.92 (2H, dd); 3.92 - 3.95 (1H, m); 3.65 - 3.57 (1H, m); 3.69 (3H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.59 (2H, d, J = 6.8 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.26-7.41 (5H, m).					

Preparación 15

Ácido (S)-3-[4-[2-(5-Etil+2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico (Ejemplo 96)



Una mezcla de éster sustituido (preparado en el ejemplo 24) (1,3 g), hidróxido de sodio (0,24 g en 5 ml de agua D.M.) en metanol (10 ml), fue agitada entre 20°C y 25°C durante 10 h. El metanol fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua (10 ml) y fue acidificado con ácido clorhídrico. El producto fue extraído con etil acetato (3 x 20 ml) y lavado con agua (2 x 30 ml), solución salina (30 ml), y fue secado sobre sulfato de sodio para obtener un producto aceitoso (1,17 g, 96%). El producto crudo (3 g) fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación.

ES 2 366 279 T3

De una manera similar a la que se ha descrito en la Preparación 15 anterior, se prepararon los compuestos de fórmula (I) que siguen (dados en la Tabla 13) a partir de derivados de pirrol apropiadamente sustituidos, descritos en otras partes:

TABLA 13

(I)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
80.	CH ₃	H	H		P. Mol = 393	Rend = 96%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.92 - 3.02 (2H, dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 42 Hz); 3.41 - 3.58 (2H, m); 3.92 (2H, t); 3.98 - 4.01 (1H, m); 4.1 - 4.3 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 (1H, d, J = 33 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.06 - 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.2 - 7.4 (5H, m).					
82.	CH ₃	H	H		P. Mol = 407	Rend = 75%
	¹ H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.34 (3H, s); 2.36 (3H, s); 2.74 (1H, dd); 3.0 (1H, dd); 3.19 - 3.22 (1H, m); 3.4 - 3.45 (1H, m); 3.78 - 3.79 (1H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.96 (1H, d, J = 33 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.6 (1H, d, J = 8.3 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
101.	CH ₃	H	H		P. Mol = 383	Rend = 92%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.38-3.48 (1H, m); 3.55-3.64 (1H, m); 4.00-4.04 (1H, dd, J = 4.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 5.96 Hz); 4.38 (2H, t, J = 6.1 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.32 (1H, d, J = 3.55 Hz); 6.35 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.42-6.43 (1H, m); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.4-7.41 (1H, m)					
102.	CH ₃	H	H		P. Mol = 439	Rend = 99%
	¹ H: 1.14 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.92-3.06 (2H, m); 3.32-3.42 (1H, m); 3.57-3.64 (1H, m); 3.9 (2H, t, J = 6.36 Hz); 4.0 (1H, dd); 4.28 (2H, t, J = 6.2); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.3 (2H, d, J = 8.34 Hz)					
103.	CH ₃	H	H		P. Mol = 397	Rend = 95%
	¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.27 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m); 2.89-2.96 (1H, m); 3.2-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.78-3.8 (1H, m); 4.12 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.79-5.81 (1H, dd, J = 0.69 Hz, J = 0.69 Hz); 6.01-6.02 (1H, dd, J = 1.1 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz)					
105.	CH ₃	H	H		P. Mol = 485	Rend = 92%
	¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.96 Hz); 2.33 (3H, s); 2.7-2.95 (2H, m); 3.2-3.35 (1H, m); 3.5 - 3.6 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, m); 3.94 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.1 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.08-7.37 (11H, m)					

ES 2 366 279 T3

TABLA 13 (continuación)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
118.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 357	Rend. = 58%
	¹ H: 0.8-0.62 (2H, m); 0.81-0.84(2H, m); 1.3 (3H, t, J=6.99Hz); 1.3-1.8(1H, m); 2.28 (3H, s); 2.97-3.04 (2H, m); 3.4-3.5 (2H, m); 4.02-4.03 (1H, m); 4.15 (2H, t, J=7.9 Hz); 4.33 (2H, t, J=6.38 Hz); 5.7(1H, d, J=3.3Hz); 5.78(1H, d, J=3.28 Hz); 6.78(2H, d, J=8.6 Hz); 7.15 (2H, d, J=8.57Hz)					
119.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 433	Rend. = 29%
	¹ H: 1.06 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.37 (3H, s); 2.60-2.68(2H, m); 3.2-3.6 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 4.22 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.56 (2H, t, J = 5.63 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.52 (1H, d, J = 3.62 Hz); 6.69 (2H, d, J = 8.57 Hz); 6.78(1H, s); 7.1 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.18-7.54 (4H, m)					
122.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 437	Rend. = 82%
	¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.6-2.63 (2H, m); 3.23-3.31 (2H, m); 3.32-3.8 (1H, m); 3.92(2H, t, J=5.98Hz); 4.28(2H, t, J=5.97 Hz); 5.83(1H, d, J = 3.36Hz); 5.81 (1H, d, J = 3.39 Hz); 5.96(2H,s); 6.6 (2H, d, J=8.64Hz); 6.84-8.88(3H, m); 7.11(2H, d, J = 8.58Hz)					
125.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 478	Rend. = 79%
	¹ H: 1.08 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33(3H,s); 2.6-2.62 (2H, m); 3.26-4(3H, m); 4.08(2H, t, J = 5.73 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.67(2H, d, J = 8.64 Hz); 6.88(1H, d, J = 3.81 Hz); 7.05(1H, J=3.87 Hz); 7.13(2H, d, J = 8.58Hz)					
126.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 394	Rend. = 20%
	¹ H: 1.08 (3H, t, J=6.91 Hz); 2.37 (3H, s); 2.7-3.1 (2H, m); 3.23-4.0 (3H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.64 Hz); 4.71-4.78 (2H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.86 Hz); 6.49 (1H, d, J = 3.69 Hz); 6.67 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10-7.14 (3H, m); 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.69-7.72 (1H, m); 8.47- 8.49 (1H, m)					
130.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 399	Rend. = 55%
	¹ H: 1.08 (3H, t, J = 6.91Hz); 2.3 (3H, s); 2.88 (2H, m); 3.22-3.6(2H, m); 3.8 (1H, m); 4.02 (2H, t, J = 6.0Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.5Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.04-7.1 (2H, m); 7.13-7.15 (2H, m); 7.32-7.34(1H, m) (solvent used is CD ₃ OD)					
131.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 499	Rend. = 78%
	¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3(3H, s); 2.7-2.9 (2H, m); 3.4-3.5 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.9 (2H, m); 4.2 (2H, m); 5.0 (2H, s); 5.8 (1H, d, J=3.4Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.35-7.44(7H, m) (solvent used is CD ₃ OD)					

ES 2 366 279 T3

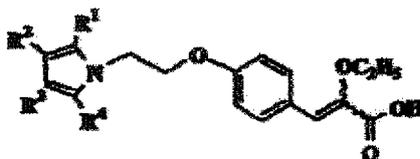
TABLA 13 (continuación)

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
138.	CH ₃	H	H		P. Mol. = 487	Rend. = 20%
¹ H: 0.9 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.6 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m); 3.0-3.1 (4H, m); 3.3-3.4 (1H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.8-3.9 (2H, m); 4.1-4.2 (2H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.4 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 (2H, d, J = 8.47 Hz); 7.2-7.3 (2H, m); 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz)						

Preparación 17

Ácido (E/Z) 3-[4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropan-2-oico

De una manera similar al procedimiento dado en la Preparación 15, los ésteres descritos en los ejemplos 69, 70, 71 pueden ser convertidos en un ácido correspondiente.



Ejemplo 140

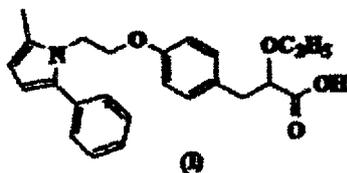
TABLA 15

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1h)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
140.	CH ₃ CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol. = 391	Rend. = 59%
141.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol. = 391	Rend. = 25%
¹ H: 1.35 (3K, t, J = 6.8 Hz); 2.36 (3H, s); 3.8 - 3.9 (4H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.5 (1H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.3 - 7.4 (5H, m).						
142.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol. = 391	Rend. = 25%
¹ H: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.3 (3H, s); 3.9 - 4.02 (4H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.0 (1H, s); 7.26 - 7.42 (5H, m); 7.6 (2K, d, J = 8.8 Hz).						

ES 2 366 279 T3

Preparación 18

Ácido (R/S) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico (Ejemplo 143)

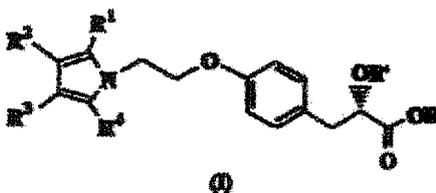


Utilizando un procedimiento similar al que se ha descrito en la Preparación 15, el éster racémico (Ejemplo 72) fue hidrolizado en su ácido correspondiente.

TABLA 16

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol				P. Mol. = 393	Rend = 50%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
143.	CH ₃	H	H			
¹ H: 1.06 (3H, t, J= 6.0 Hz); 2.3(3H, s); 2.75-2.84(2H, m); 3.15-3.25(1H, m); 3.5-3.6(1H, m); 3.7 (1H, m); 3.88 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.91 (1H, d, J=3.3); 6.53-6.56 (2H, d, J=8.6Hz); 7.1 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.28-7.38 (5H, m).						

Preparación 19



Utilizando un procedimiento similar al descrito en la Preparación 15, el éster metoxi y propoxi (Ejemplos 67 y 68) fue hidrolizado en su ácido correspondiente.

TABLA 17

Ex. No.	Sustituyentes en anillo pirrol				R ⁵	P. Mol.	Rend.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
144.	CH ₃	H	H		CH ₃	379	20%

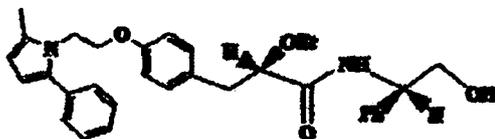
145.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	408	22%

ES 2 366 279 T3

Preparación 20

[2R, N(1S)]/[2S, N(1S)]-2-Etoxi-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}propanamida

5



10

15



20

(Ejemplo núm. 146)

(Ejemplo núm. 147)

25

A una solución bien agitada de ácido (±) 2 etoxi 3-{4-[2-(5-A-Metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}propanoico (1 g, 2 mmol) (preparada como en el Ejemplo 143), en diclorometano seco (10 ml), se añadió trietilamina (0,674 ml, 0,485 g, 4 mmol), a 0°C, seguido de etilclorofornato (0,311 g, 0,275 ml, 2 mmol) y se agitó durante 3,5 h a la misma temperatura. A esta reacción, se añadió solución que contenía (S)-fenil glicinol (0,329 g, 2 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,674 ml, 0,485 g, 4 mmol) entre 0°C y 5°C. Tras agitar durante 3 horas entre 0 y 10°C, la reacción fue calentada a 20 - 25°C y agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (20 ml) y lavada con H₂O (20 ml), solución salina (20 ml), secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y evaporada.

30

35

El residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando un gradiente de un 10 - 50% de etil acetato : éter de petr. como eluyente para obtener en primer lugar un diaestereómero asignado como [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida y [(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida.

40

TABLA 18

45

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol				P. Mol = 407	Rend = 50%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
146.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol = 407	Rend = 50%
	(2R) diastereomer					
	¹ H: 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.30 (3H, s); 2.80 - 3.1 (2H, dd); 3.5 (2H, m); 3.91 - 3.95 (6H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.60 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 - 7.1 (4H, m); 7.2 - 7.3 (3H, m); 7.32 - 7.4 (5H, m).					
147.	CH ₃	H	H	Fenil	P. Mol = 407	Rend = 50%
	(2S) diastereomer					
	¹ H: 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.39 (3H, s); 2.80 - 3.1 (2H, dd); 3.5 - 3.55 (2H, m); 3.84 - 3.97 (5H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.55 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.9 - 7.1 (4H, d, J = 8.5 Hz); 7.22 - 7.26 (3H, m); 7.41 (5H, m).					

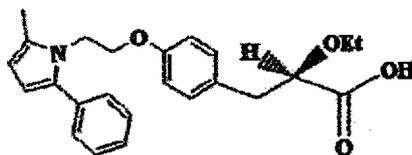
60

65

ES 2 366 279 T3

Preparación 21

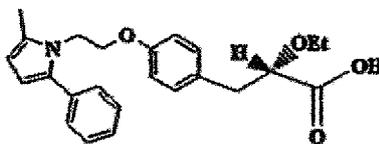
Ácido (R)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico procedente del diaestereómero correspondiente (Ejemplo núm. 148)



Una solución de [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida (Ejemplo núm. 146) (280 mg, 0,546 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico 1M (7 ml) y dioxano : H₂O: HCl (1 : 1 : 56 ml), fue calentada durante 254 horas a 100°C. La mezcla de reacción fue enfriada entre 20°C y 30°C. El producto fue extraído en etil acetato (2 x 30 ml). El extracto combinado fue lavado con H₂O (3 x 30 ml), solución salina (30 ml), y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El etil acetato fue evaporado bajo presión reducida para obtener el producto (252 mg).

Preparación 22

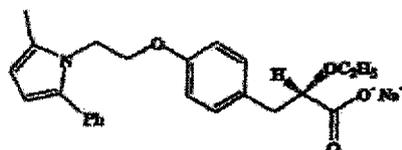
Ácido (S)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico a partir del diaestereómero correspondiente (Ejemplo núm. 149)



Una solución de [(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida (Ejemplo núm. 147), fue tratada del mismo modo que la preparación 20 para obtener el ácido ópticamente activo correspondiente. Se encontró que éste era idéntico al obtenido en (Ejemplo núm. 80).

Preparación 23

Sal de sodio del ácido (S)-3-{4-[2-(5-Metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico (Ejemplo 164)



El ácido preparado en el ejemplo 80 (2,6 g) fue disuelto en metanol (30 ml), se añadió hidróxido de sodio (0,264 g) y se agitó durante 1 hora a 20°C a 25°C. A continuación, el metanol fue destilado a presión reducida, para obtener un producto aceitoso. Éste fue agitado con diisopropil éter (50 ml) a 20 - 30°C. La sal de sodio sólida obtenida fue filtrada cuidadosamente (2,3 g).

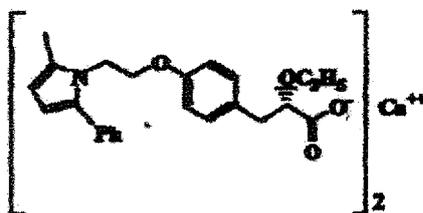
ES 2 366 279 T3

Preparación 24

Sal de calcio del ácido (S)-3-[4-[2-(5-Metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxi propanoico (Ejemplo 165)

5

10



15

La sal de sodio del ejemplo 164 (0,200 g), fue disuelta en metanol (10 ml) y tratada con acetato de calcio (0,090 g) a 20°C - 25°C. Adicionalmente, se añadieron 50 ml de agua cuando la sal de calcio del ácido precipitó. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y después con diisopropil éter (2 x 20 ml) para obtener el compuesto del enunciado.

20

Utilizando el procedimiento que antecede para el Ejemplo 164 y el Ejemplo 165, se prepararon las siguientes sales utilizando los ácidos/bases apropiadas o de acuerdo con los procedimientos conocidos descritos en la literatura.

TABLA 19

25

30

35

40

45

50

55

60

65

				M		
Sustituyentes en anillo de pirrol en (I)				n	Sales Na ⁺ Ejemplo n°	Sales Ca ⁺⁺ Ejemplo n°
R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
CH ₃	H	H		2	164.	165.
CH ₃	H	H		2	166.	167.
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	2	190.	191.
CH ₃	H	H		2	200.	201.
CH ₃	H	H		2	202.	203.
CH ₃	H	H		2	204.	205.
CH ₃	H	H		2	208.	209.
CH ₃	H	H		2	234.	236.
CH ₃	H	H		2	236.	237.

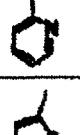
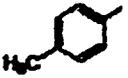
Sustituyentes en anillo de pirrol en (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Sales Na ⁺ Ejemplo n°	Sales Ca ⁺⁺ Ejemplo n°
CH ₃	H	H		2	242.	243.
CH ₃	H	H		2	248.	249.
CH ₃	H	H		2	250.	251.
CH ₃	H	H		2	258.	259.
CH ₃	H	H		2	260.	261.
CH ₃	H	H		2	270.	271.

TABLA 20

Sustituyentes anillo pirrol en (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³ H	R ⁴		Sales Na ⁺ Ejemplo n°	Sales Ca ⁺⁺ Ejemplo n°
CH ₃	H	H		2 isómero-E	276.	277.
CH ₃	H	H		2 isómero-Z	278.	279.

TABLA 21

Ex. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol				R ³	M	P. Mol. =	Rend. =
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
230.	CH ₃	H	H		CH ₃	Na	401	100%
¹ H: 2.37 (3H, s); 2.93 - 3.03 (2H, m); 3.37 (3H, s); 3.90 - 3.96 (3H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.57 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.61 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.06 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.28 - 7.41 (5H, m).								
281.	CH ₃	H	H		CH ₃	Ca	796	44%
¹ H: 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 - 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (6H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.61 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.40 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.25 - 7.40 (5H, m).								
282.	CH ₃	H	H		C ₇ H ₇	Ca	852	42%
¹ H: 0.77 (3H, t, J = 7.41 Hz); 1.47 - 1.49 (4H, m); 2.34 (3H, s); 2.60 - 2.63 (2H, s); 3.07 - 3.36 (2H, m); 3.90 (2H, t, J = 6.01 Hz); 4.31 (2H, t, J = 6.61 Hz); 5.87 (1H, d, J = 3.36 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.29 - 7.40 (5H, m).								

Los compuestos de la presente invención rebajaron los triglicéridos, el colesterol total, LDL, VLDL, e incrementaron el HDL, y rebajaron los niveles de glucosa del suero. Esto fue demostrado mediante experimentos con animales *in vivo*.

A) Demostración *in vitro* de la eficacia de los compuestos

i) Determinación de la actividad hPPAR α

Construcciones de vectores de expresión que contenían secuencias traslacionales de secuencias de PPAR α y de aminoácidos de ADN que enlazan dominios, fueron fusionadas e insertadas en el vector básico PGL3. La expresión y la secuencia fueron verificadas mediante inmunotransferencia y análisis de secuencia (Analizador de ADN ABI). Estos vectores quiméricos que contenían dominio de enlace de ligando y de enlace de ADN y un plásmido informador que contiene el gen luciferasa impulsado por el promotor SV40, fueron transferidos en la célula CV-1 utilizando la transfección (Gibco BBRL, USA). Un plásmido informador de control fue también transfectado para monitorizar la eficacia de la transfección. Después de 48 horas de la transfección, se añadió el compuesto de prueba en varias concentraciones y se incubó durante la noche. La actividad de la luciferasa fue analizada como una función de enlace de compuesto/capacidad de activación del PPAR α , mediante sistema de ensayo de luciferasa (promega, USA).

ii) Determinación de la actividad hPPAR γ

Construcciones de vectores de expresión quimérica que contenían las secuencias traslacionales de PPAR γ y secuencias de aminoácido de dominios de enlace de ADN, fueron fusionadas e insertadas en el vector básico PGL3. La expresión y la secuencia fueron verificadas mediante inmunotransferencia y análisis de secuencia (analizador de ADN ABI). Los vectores quiméricos que contenían dominio de enlace de ligando y también de enlace de ADN y un plásmido informador que contenía el gen de luciferasa inducido por medio de promotor SV40, fueron transferidos a la célula CV-a utilizando transfección (Gibco BRL, USA). También transfectado un plásmido de informador de control para monitorizar la eficacia de la transfección. Después de 48 horas de la transfección, el compuesto de prueba fue añadido en diversas concentraciones e incubado durante la noche. La actividad de luciferasa fue analizada como función del enlace de compuesto/capacidad de activación de PPAR γ , mediante sistema de ensayo de luciferasa (promega, USA).

ES 2 366 279 T3

B) Demostración de la eficacia *in vivo* de los compuestos

i) Triglicéridos del suero y actividad de reducción del colesterol total en ratones albinos suizos

5 Ratones albinos suizos (SAM) machos fueron criados en la casa de animales Zydus. Todos estos animales fueron mantenidos bajo ciclos de 12 horas de luz y de oscuridad a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. A los animales se les dio comida estándar de laboratorio (NIN, Hyderabad, India) y agua *ad libitum*. Se utilizaron Sam con un peso corporal comprendido en la gama de 20 - 30 g.

10 Los compuestos de prueba fueron administradas oralmente a los ratones suizos a razón de dosis de 0,001 a 50 mg/kg/día durante 6 días. El compuesto fue administrado tras suspenderlo en CMC al 0,25% o disolverlo en agua, cuando el compuesto era soluble en agua. Los ratones de control fueron tratados con vehículo (0,25% de carboximetilcelulosa; dosis de 10 ml/kg).

15 Las muestras de sangre fueron recogidas el día 0 y en estado alimentado 1 hora después de la administración de medicamento el 6º día del tratamiento. La sangre fue recogida en capilares no heparinizados y el suero fue analizado respecto a triglicéridos y colesterol total (Wieland, O. Procedimientos de Análisis Enzimáticos. Bergemeyer, H. O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27). La medición de los triglicéridos del suero y del colesterol total fue realizada con la utilización de kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India).

Fórmula de cálculo

25 La reducción del porcentaje de triglicéridos/colesterol total fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Porcentaje de reducción (%) =

$$1 - \left[\frac{\text{TT/OT}}{\text{TC/OC}} \right] \times 100$$

OC = Valor del grupo de control en el día cero

OT = Valor del grupo tratado en el día cero

TC = Grupo de control día de la prueba

TT = Grupo tratado día de la prueba

TABLA 1

Actividad de reducción de triglicéridos en ratones albinos suizos		
Ejemplo núm.	Dosis (mg/kg/día)	% reducción triglicéridos
235	3	55
209	3	57

ii) Actividad de reducción de colesterol en modelos de ratas hipercolesterolémicas

55 Ratos macho Sprague Dawley criadas en la casa de animales Zydus, fueron mantenidas durante ciclos de 12 horas de luz y de oscuridad a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Se utilizaron ratas con un peso corporal comprendido en la gama de 100-150 g para el experimento. Los animales se hicieron hipercolesterolémicas por alimentación de un 1% de colesterol y 0,5% de colato de sodio mezclados con comida estándar de laboratorio (NIN, Hyderabad, India) y agua *ad libitum* durante 5 días. Los animales fueron mantenidos con la misma dieta durante el experimento [Petit D., Bonnefis M. T., Rey C e Infante R. Efectos del ciprofibrato sobre lípidos del hígado y síntesis de lipoproteínas en ratas normales e hiperlipidémicas, Aterosclerosis, 74, 215-225 (1988)].

65 Los compuestos de prueba fueron administrados oralmente en dosis de 0,03 a 50 mg/kg/día durante 4 días, suspendiéndolos después en 0,25% de CMC o disolviéndolos en agua cuando el compuesto era soluble en agua. El grupo de control fue tratado con el vehículo solo (0,25% de carboximetilcelulosa; dosis de 10 ml/kg).

ES 2 366 279 T3

Se recogieron muestras de sangre en estado de alimentadas en las horas 0 y 1 después de la administración del medicamento el 6° día del tratamiento. La sangre fue recogida a partir del seno retro-orbital mediante capilar no heparinizado y las muestras de suero fueron analizadas respecto a los triglicéridos y el colesterol total utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Se calculó el LDL y el HDL mediante kits comerciales (Point Scientific, USA). El LDL y el VDL fueron calculados a partir de los datos obtenidos para la cantidad total de colesterol, el HDL y los triglicéridos.

La reducción del colesterol VDL fue calculada de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Colesterol VDL en mg/dl} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol HDL} - \text{Colesterol LDL}$$

Ejemplo núm.	Dosis (mg/kg/día)	Reducción total de colesterol (%)
205	3	59

iii) Actividad de reducción de la glucosa del suero en modelos de ratones db/db

Los animales homocigotos, los ratones C₅₇BL/KsJ-db/db, son obesos, hiperglicémicos, hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina (J. Clin. Invest., 85, 962-967, 1990), mientras que los heterocigotos son delgados y normoglicémicos. Los animales homocigotos se asemejan mucho a la diabetes de tipo II humana cuando los niveles de azúcar de la sangre no están suficientemente controlados. Puesto que este tipo de modelo se asemeja a la diabetes mellitus de tipo II humana, los compuestos de la invención fueron tratados respecto a su actividad antidiabética en este modelo.

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades reductoras de la glucosa y de los triglicéridos del suero. En el experimento se utilizaron ratones macho C₅₇, BL/KsJ-db/db de 8 a 14 semanas de edad, que tenían un peso corporal comprendido en la gama de 40 a 160 gramos, adquiridos en Jackson Laboratory, USA.

Los compuestos de prueba fueron suspendidos en 0,25% de carboximetil celulosa o disueltos en agua cuando el compuesto era soluble en agua, y administrados al grupo de prueba que comprendía 6 animales, a una dosificación de 0,001 mg a 50 mg/kg mediante alimentación con sonda oral diariamente, durante 6 días. El grupo de control recibió el vehículo (dosis de 10 ml/kg). En el 6° día, una hora después de la dosificación del medicamento, se recogió sangre del seno retro-orbital y se analizó el suero en cuanto a la glucosa y se midieron los triglicéridos utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Las actividades de reducción de la glucosa y los triglicéridos del plasma del compuesto de prueba, fueron calculadas de acuerdo con la fórmula:

Porcentaje de reducción (%) =

$$1 - \left[\frac{\text{TT/OT}}{\text{TC/OC}} \right] \times 100$$

OC = Valor del grupo de control en el día cero

OT = Valor del grupo tratado en el día cero

TC = Grupo de control día de la prueba

TT = Grupo tratado día de la prueba

Ejemplo núm.	Dosis (mg/kg/día)	Reducción de la Glucosa del Suero (%)	Reducción de los TG del Suero (%)
237	1	62	11
261	1	67	27

iv) Efecto de reducción de los triglicéridos del suero/ del colesterol/ del peso corporal en hámsteres Golden Syrian

Hámsteres Golden Syrian macho fueron alimentados con una dieta estándar mezclada con un 1% de colesterol y con un 0,5% de colato de sodio durante 5 días. En el 6° día, el compuesto de prueba en dosis comprendidas en la gama de 1 mg a 10 mg/kg/día fue administrado como suspensión CMC, y se mantuvo la misma dieta durante los siguientes 15 días. En el día 15°, se recogieron muestras de sangre en estado de alimentados, una hora después de la

ES 2 366 279 T3

administración del medicamento, desde el seno retro-orbital y se analizó el suero en cuanto a triglicéridos y colesterol utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Se midió el peso corporal con respecto al grupo no tratado con dieta hipercolesterolémica. Los compuestos de la presente invención redujeron los triglicéridos, el colesterol y el peso corporal en este modelo de animal.

5

No se observaron efectos adversos para ninguno de los compuestos mencionados de la invención. Los compuestos de la presente invención mostraron un buen descenso de suero y de lípido y actividad de reducción del colesterol en los animales experimentales utilizados. Estos compuestos son útiles para la prueba/profilaxis de enfermedades causadas por hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia tal como NIDDM, enfermedades cardiovasculares, accidente cerebrovascular, hipertensión, puesto que tales enfermedades están inter-enlazadas unas con otras.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 366 279 T3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se elige a partir de:

5 [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)n etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida

[(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)propanamida

10 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilfenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico, y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

15 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

20 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

25 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

30 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

35 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

40 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

45 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

50 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

55 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

60 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

65 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

ES 2 366 279 T3

- Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 5 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 10 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 15 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 20 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 25 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 30 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 35 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 40 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 45 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 50 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 55 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 60 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 65 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(Benzo[1,3,]dioxol-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(Benzo[1,3]dioxo-5-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 65 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

ES 2 366 279 T3

Ácido (\pm) e-{4-[2-(5-metil)-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

5 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

10 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

10 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

15 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

20 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

20 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

25 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

30 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(5-metil)-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

30 Ácido (\pm) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

35 Ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables;

40 Ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

40

45

50

55

60

65