

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 895**

51 Int. Cl.:

C07D 207/333 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04747746 .8**

96 Fecha de presentación: **13.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1647546**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Nuevo derivado de heteroarilo**

30 Prioridad:
15.07.2003 JP 2003274684

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
**DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-8524, JP**

72 Inventor/es:
**WATANABE, Ken-ichi;
MARUTA, Katsunori;
USHIRODA, Kantaro y
NAGATA, Ryu**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 383 895 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

Nuevo derivado de heteroarilo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de heteroarilo que tiene actividad antidiabética o a una de sus sales. Más concretamente, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de heteroarilo que tiene actividad antidiabética que mejora la resistencia a la insulina y controla el nivel de glucosa en sangre de una manera más segura. Más concretamente, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de heteroarilo que simula la actividad de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas PPAR α , PPAR γ o PPAR α/γ , o que regula la actividad de acción de PPAR α/γ .

15 **Antecedentes de la técnica**

El número de pacientes con diabetes mellitus ha ido creciendo a ritmo constante debido al reciente cambio en el estilo de vida. Según la investigación realizada en 1997 en Japón, se especula que la cifra de personas diagnosticadas como posibles pacientes de diabetes mellitus es de 6,9 millones, siendo el número de personas que no se pueden descartar como posibles pacientes de diabetes mellitus de 6,8 millones. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus en Japón padecen la diabetes mellitus de tipo 2, y sus afecciones patológicas básicas son la reducción de la producción de insulina y la resistencia a la insulina, habiéndose desarrollado medicamentos contra cada una de estas afecciones.

Los agentes de sulfonilurea (SU) se conocen desde hace mucho tiempo y se usan ampliamente para la mejora de la reducción de la producción de insulina. Sin embargo, se sabe que tienen un riesgo de hipoglucemia como efecto secundario grave y además que pueden provocar obesidad a los pacientes.

Por otro lado, los agentes de tiazolidindiona se conocen como agentes que mejoran la resistencia a la insulina.

La troglitazona se empezó a comercializar como un agente de tiazolidindiona, pero produjo daños hepáticos graves, por lo que se suspendió su venta. En Japón, la pioglitazona se ha usado clínicamente en la actualidad, pero según la información publicada, produjo insuficiencia cardíaca debida al aumento del volumen plasmático en la circulación como efecto secundario grave, y por lo tanto, en octubre de 2000, se emitió información urgente de seguridad sobre la pioglitazona, anunciando que era necesario prestar atención a la insuficiencia cardíaca y al edema en relación con la misma. En cuanto a la rosiglitazona, que ha sido ampliamente usada en los países occidentales, se ha publicado información sobre efectos secundarios tales como infección de vías respiratorias altas, anemia, edema, aumento de peso, etc., y todavía no se encuentra en el mercado ningún agente de tiazolidindiona que no presente problemas relativos al daño hepático o efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular.

Se cree que los agentes de tiazolidindiona presentan actividad antidiabética mediante la activación de PPAR γ . Se sabe que PPAR tiene subtipos tales como, α , γ , δ , (β), etc., y se considera que los agentes de fibrato (por ejemplo, clorofibrato, fenofibrato, etc.) que se han usado como agentes antilipídicos presentan sus actividades farmacológicas mediante la activación de PPAR α . Recientemente, se ha informado de la mejora de la resistencia a la insulina mediante la administración de un activador de PPAR α a modelos animales (cf., *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, pág 16638, 2000), y cada vez hay mayores posibilidades de que los activadores de PPAR α puedan demostrar una eficacia no sólo contra la hiperlipidemia, sino también contra la diabetes mellitus.

Muchos de los compuestos que activan a PPAR γ , o tanto a PPAR α como a PPAR γ , tales como isoxazolidedionas, aparecen publicados al margen de los agentes de tiazolidindiona (cf., *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, p. 527, 2000), pero todavía no se han confirmado su eficacia ni seguridad en el campo clínico. Actualmente, se desea contar con agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α/γ o reguladores de la activación de PPAR α/γ que tengan una buena actividad antidiabética y una alta seguridad.

Además, se conocen medicinas contra la diabetes que tienen un grupo pirrol (véase, JP-A-2002-121.186, WO 02/085851, WO 2004/048341), pero todavía no se ha publicado información sobre su eficacia y seguridad en el campo clínico.

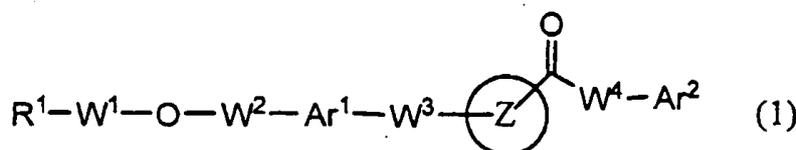
60 **Revelación de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un agente para prevenir o tratar la diabetes mellitus que muestre actividad activadora de PPAR α , actividad activadora de PPAR γ o actividad activadora de PPAR α/γ , y que mejore la resistencia a la insulina y muestre además una elevada seguridad.

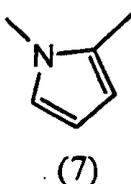
Los presentes inventores han estudiado en profundidad, y han descubierto un nuevo derivado de heteroarilo que mejora la hiperglucemia mediante la activación de PPAR α , PPAR γ o PPAR α/γ , mediante la mejora de la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia, y que muestra además una buena seguridad y es útil en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus, y finalmente, han conseguido crear la presente invención.

Concretamente, la presente invención proporciona lo siguiente:

[1] Un derivado de heteroarilo de fórmula (1):



en el que el anillo Z es un grupo de fórmula (7):



R¹ es un grupo carboxilo;

W¹ es metileno o un metileno sustituido con 1 a 2 alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono;

W² es metileno;

Ar¹ es 1,3- o 1,4-fenileno;

W³ es propenileno o propileno;

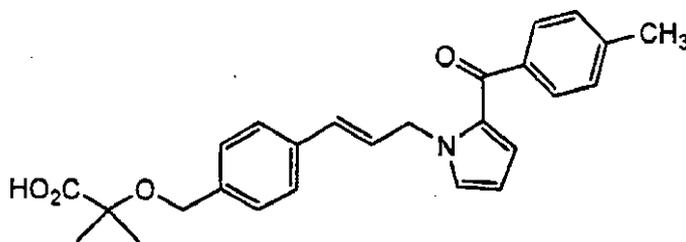
W⁴ es un enlace sencillo, -NR¹⁰-, -NR¹⁰-W⁶-, un alquileo C₁-C₁₀ de cadena lineal o cadena ramificada, un alquileo C₃-C₁₀ que tiene una estructura cíclica, o un alquenileno C₂-C₈,

en el que cada R¹⁰ es un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal; un alquilo C₃-C₁₀ que tiene una estructura cíclica; y en el que W⁶ es un alquileo C₁-C₁₀ de cadena lineal o cadena ramificada o un alquileo C₃-C₁₀ que tiene una estructura cíclica;

Ar² es fenilo o un fenilo sustituido con un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[2] El derivado de heteroarilo según [1] anterior, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[3] Una composición farmacéutica que comprende un derivado de heteroarilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según lo establecido en [1] o [2] anteriores y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere al nuevo derivado de heteroarilo y a una de sus sales, etc. que se presenta a continuación.

Con respecto al derivado de heteroarilo de fórmula (1) de la presente invención, las definiciones de dicha fórmula se explican más detalladamente más adelante.

Para W⁴ y W⁶, el alquileo C₁-C₁₀ de cadena lineal o cadena ramificada y el alquileo C₃-C₁₀ que tiene una estructura cíclica es, preferentemente, un alquileo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un alquileo C₃-C₄ que tiene una estructura cíclica. El alquileo C₁-C₄ de cadena lineal o cadena ramificada incluye, por ejemplo, metileno, etileno,

trimetileno, 1-metilmetileno, 1-etilmetileno, 1-propilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-etiletileno, etc., siendo preferentemente uno entre metileno y etileno. El alquileo C_3-C_4 que tiene una estructura cíclica es un alquileo de las siguientes fórmulas (12):



5

Para W^4 , el alquilenilo C_2-C_8 es, preferentemente, un alquilenilo C_2-C_4 . El alquilenilo C_2-C_4 incluye, por ejemplo, un alquilenilo C_2-C_4 de cadena lineal o cadena ramificada, tal como *cis*- o *trans*-vinileno, *cis*- o *trans*-1-propenileno, *cis*- o *trans*-2-propenileno, *cis*- o *trans*-1-butenileno, *cis*- o *trans*-2-butenileno, *trans*-1-metil-vinileno, *trans*-1-etil-vinileno, *trans*-1-metil-1-propenileno, *trans*-2-metil-1-propenileno, etc. y, preferentemente, uno es *cis*- o *trans*-vinileno.

10

Para R^{10} el alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o el alquilo C_3-C_{10} que tiene una estructura cíclica es, preferentemente, un alquilo C_1-C_5 de cadena lineal o un alquilo C_3-C_5 que contiene una estructura cíclica, tal como metilo, etilo, 2-propilo.

15

El "profármaco" significa un compuesto que se puede hidrolizar química o bioquímicamente en el organismo vivo y convertirse en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de heteroarilo de la presente invención tiene un grupo carboxilo, entonces un compuesto en el que dicho grupo carboxilo se convierte en un grupo éster adecuado es profármaco del mismo. Los ejemplos preferidos del éster son metiléster, etiléster, 1-propiléster, 2-propiléster, pivaloiloximetiléster, acetiloximetiléster, ciclohexilacetiloximetiléster, 1-metilciclohexilcarboniloximetiléster, etiloxicarboniloxi-1-etiléster, ciclohexiloxicarboniloxi-1-etiléster, etc.

20

La "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como sal sodio, sal potasio, etc., una sal de metal alcalinotérreo, tal como sal calcio, sal magnesio, etc., una sal de metal inorgánico, tal como sal cinc, una sal con una base orgánica, tal como trietilamina, trietanolamina, trihidroximetilaminometano, aminoácido, etc., cuando el compuesto de heteroarilo de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene un grupo ácido. Cuando el compuesto de heteroarilo de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene un grupo básico, la sal farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc., una sal con un ácido orgánico, tal como acetato, propionato, succinato, lactato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, ascorbato, etc.

25

30

En la presente memoria, se revela un profármaco del compuesto de heteroarilo de fórmula (1). Además, en la presente memoria, también se revelan hidratos y solvatos, tales como etanolatos del compuesto de heteroarilo de fórmula (1), uno de sus profármacos y o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

El compuesto de heteroarilo de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, mediante los procedimientos revelados en lo sucesivo detalladamente o mediante un procedimiento modificado de esos procedimientos.

Los compuestos destinados a usarlos como un compuesto inicial se pueden usar en forma de una de sus sales.

40

El resto de heteroarilo del compuesto de heteroarilo de la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante los procedimientos revelados en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (cf., "pyrrole-derivatives": vol. 48, parte 1, parte 2; "pyrazole derivatives": vol. 22; "imidazole derivatives": vol. 6 parte 1; "triazole derivatives": vol. 6 parte 1; "indole derivatives": vol. 25 parte II, parte III, parte 4; "indazole derivatives": vol. 22; "benzimidazole derivatives": vol. 40 parte 1, parte 2, etc.), *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl) (cf., "pyrrole derivatives": Hetarene I, TEIL 1, E6a, p 556-798; "pyrazole derivatives": Hetarene III, TEIL 2, E8b, p 399-710; "imidazole derivatives": Hetarene III, TEIL 3, E8c, p 1-215; "triazole derivatives": Hetarene II, TEIL 2, E7b, p 286-686; "indole derivatives": Hetarene I, TEIL 2a, E6b1, p 546-848, E6b2, 40 p 849-1336; "indazole derivatives": Hetarene III, TEIL 2, E8b, p764-856; "benzimidazole derivatives": Hetarene III, TEIL 3, E8c, p 216-391, etc.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (cf., "pyrrole derivatives, indole derivatives": vol. 4; "pyrazole derivatives, indazole derivatives": vol. 5; "imidazole derivatives, benzimidazole derivatives": vol. 5; "triazole derivatives": vol. 5; "thiophene derivatives": vol. 5; "benzthiophene derivatives": vol. 6, etc.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" (cf., "pyrrole derivatives, indole derivatives": vol. 2; "pyrazole derivatives, indazole derivatives": vol. 3; "imidazole derivatives, benzimidazole derivatives": vol. 3; "triazole derivatives": vol. 4, etc.), "Chemistry of heterocyclic Compounds" (Kodansha, publicado en 1988), Shin-Jikken-Kagaku Koza, vol. 14 [IV] (Maruzen, publicado en 1977), WO 02/085851, WO 02/10131-A1, WO 03/91211-A1, WO 04/04834 1, etc., o uno de dichos procedimientos modificado.

45

50

55

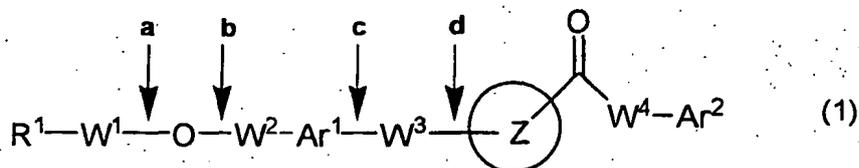
60

Las reacciones según lo revelado anteriormente se ejemplifican simplemente a efectos ilustrativos, y los presentes compuestos se pueden preparar adecuadamente mediante procedimientos distintos de los anteriores, en base al conocimiento de los expertos en Química Orgánica.

En cada reacción según lo mencionado a continuación, si es necesario, se puede proteger un grupo funcional. Los grupos protectores que se empleen y las técnicas para la protección o desprotección de los mismos se revelan detalladamente en la publicación de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", III edición; JOHN WILEY & SONS, INC., Nueva York (1999).

5

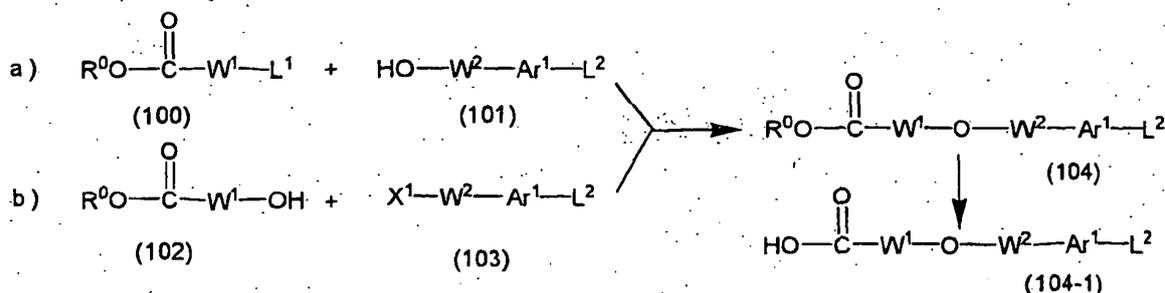
Procedimiento (1)



10 El derivado de heteroarilo de fórmula (1) se puede preparar formando el enlace en las partes de **a-d**. El procedimiento para formar un enlace en las partes de **a-d** se puede ilustrar como se muestra en el Procedimiento (1-1)-(1-3). El orden de la formación de un enlace en las partes **a-d** se puede cambiar apropiadamente. Los compuestos iniciales de cada procedimiento se pueden preparar a partir de materiales iniciales convencionales mediante la combinación de los procedimientos de formación del enlace en las partes **a-d**.

15

Procedimiento (1-1): Síntesis de las partes **a y b**



20

(en la que R^0 es un alquilo tal como metilo, etilo, *t*-butilo, etc.; L^1, L^2 son independientemente cloro, bromo, yodo; X^1 es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, triflato, etc., y el resto de los símbolos son como se definen anteriormente).

25

El Compuesto (100), Compuesto (101), Compuesto (102) y Compuesto (103) se pueden preparar mediante los procedimientos revelados en "Shin-Jikken-Kagaku Koza", vol. 14 (Manizen, publicado en 1977), Jikken-Kagaku Kozavol, 19 a 26 (Maruzen, publicado en 1992), "Fine Organic Synthesis" (Nankodo, publicado en 1983), "Fundamentals y Experiments of Peptide synthesis" (Maruzen, publicado en 1985), "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. 1-9 (John Wiley & Sons), "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press), "Comprehensive Organic Transformations" (1989, VCH Publishers), etc., o mediante uno de dichos procedimientos modificado.

30

El Compuesto (104) se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (100) y el Compuesto (101), o el Compuesto (102) y el Compuesto (103), en un disolvente inerte en presencia de una base. En concreto, el Compuesto (104) se puede preparar mediante la reacción de O-alquilación revelada en "Jikken Kagaku Koza", vol. 20 (Maruzen, publicado en 1992), *J. Org. Chem*, 56, 1321 (1991), "Heterocycles", 31, 1745 (1990), etc., o un procedimiento de los mismos modificado.

35

El disolvente inerte incluye, por ejemplo, éteres (p. ej., éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, etc.), hidrocarburos (p. ej., tolueno, benceno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.). Estos disolventes se pueden usar mezclando dos o más de los mismos en una proporción apropiada.

40

La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.), carbonatos de metales alcalinos (p. ej., carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), alquilaminas (p. ej., trietilamina, etildiisopropilamina, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, etc.).

45

La temperatura de reacción se puede seleccionar de un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de un intervalo de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del disolvente.

El Compuesto (104) se puede preparar mediante la desprotección del Compuesto (104) mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, el Compuesto (104-1) se puede preparar sometiendo el Compuesto (104) a hidrólisis en presencia de un ácido o de una base.

5 El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.

10 El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (p. ej., éter, THF, dioxano, etc.), disolventes apróticos (p. ej., acetona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.), y estos disolventes se pueden usar mezclando uno o más de los mismos con agua en una proporción adecuada. La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente.

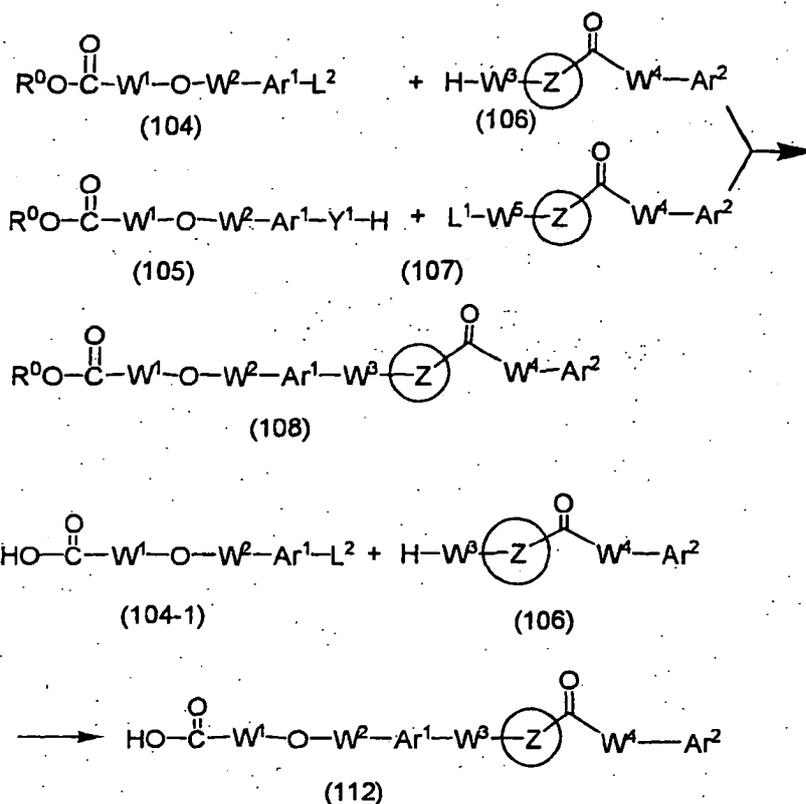
15 La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de un intervalo de aproximadamente -10°C al punto de ebullición del disolvente.

20 La base incluye, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), carbonato de metal alcalino (p. ej., carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etc.), y la reacción se lleva a cabo en un disolvente acuoso.

El disolvente acuoso es un disolvente mixto de agua y uno o más disolventes seleccionados entre éteres (p. ej., éter, THF, dioxano, etc.), disolventes apróticos (p. ej., acetona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.) en una proporción adecuada.

25 La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de un intervalo de aproximadamente -10°C al punto de ebullición del disolvente.

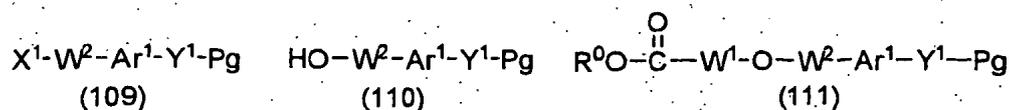
Procedimiento (1-2): Síntesis de las partes **c** y **d**



30 (en la que todos los símbolos con **c** como se definen anteriormente).

35 El procedimiento para formar el enlace en la parte **c**, el procedimiento para formar el enlace en la parte **d** y el procedimiento para preparar los Compuestos (106), (107) se llevan a cabo mediante los procedimientos revelados en los documentos WO 02/085851, WO 02/10131-A1, WO 03/91211-A1, WO 04/048341, *Organic Letters*, 4, 973 (2002),

Tetrahedron Letters, 40, 2657 (1997), *Chemical Communications*, 188 (2004), o un procedimiento de los mismos modificado.

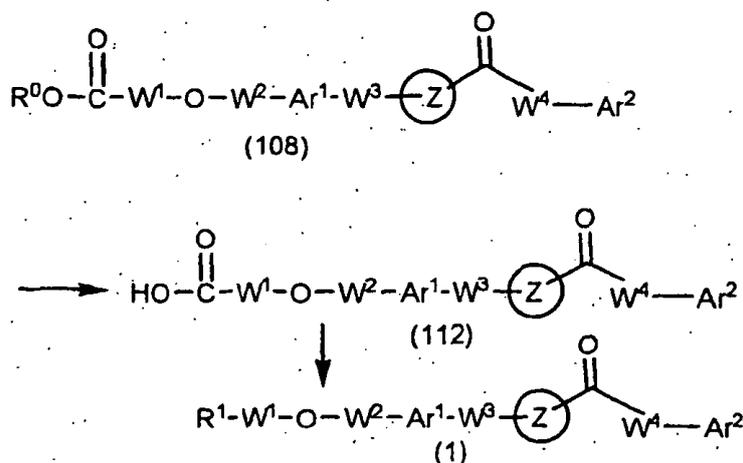


5

(en los que Pg es un grupo protector y el resto de los símbolos son como se definen anteriormente).

El Compuesto (109) y el Compuesto (110) se preparan, por ejemplo, mediante el procedimiento revelado en "Shin-Jikken Kagaku Koza", vol. 14 (Maruzen, publicado en 1977), Jikken Kagaku Koza, vol. 19-26 (Maruzen, publicado en 1992), "Fine Organic Synthesis" (Nankodo, publicado en 1983), "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. 1-9 (John Wiley & Sons), etc., o un procedimiento de los mismos modificado.

Procedimiento (1-3)



15

(en la que R¹ es un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo tetrazolilo entre las definiciones anteriormente expuestas, y siendo el resto de los símbolos como se definen anteriormente).

20

El Compuesto (112) se puede preparar a partir del Compuesto (108) con una técnica de desprotección convencional, por ejemplo, mediante hidrólisis en presencia de un ácido o de una base.

25

El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.

30

El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (p. ej., éter, THF, dioxano, etc.), disolventes apróticos (p. ej., acetona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.), y estos disolventes se pueden usar mezclando uno o más de los mismos con agua en una proporción adecuada. La reacción también se puede llevar a cabo sin disolvente.

35

La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de un intervalo de aproximadamente -10°C al punto de ebullición del disolvente.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), carbonato de metal alcalino (p. ej., carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etc.), y la reacción se lleva a cabo en un disolvente acuoso.

40

El disolvente acuoso es un disolvente mixto de agua y uno o más disolventes seleccionados entre éteres (p. ej., éter, THF, dioxano, etc.), disolventes apróticos (p. ej., acetona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.) en una proporción adecuada.

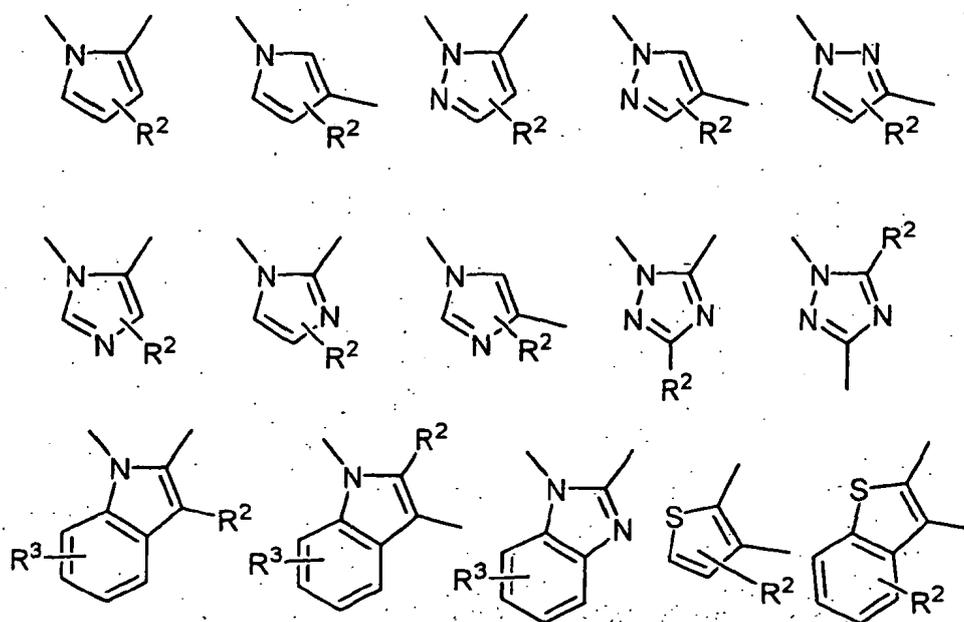
La temperatura de reacción se selecciona de un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del disolvente y, preferentemente, de un intervalo de aproximadamente -10°C al punto de ebullición del disolvente.

5 El Compuesto (1) se puede preparar a partir del Compuesto (112) mediante un procedimiento convencional, tal como los procedimientos revelados en "Shin-Jikken Kagaku Koza", vol. 14 (Maruzen, publicado en 1977), "Jikken Kagaku Koza", vol. 19 a 26 (Maruzen, publicado en 1992), "Fine Organic Synthesis" (Nankodo, publicado en 1983), "Fundamentals y Experiments of Peptide Synthesis" (Maruzen, publicado en 1985), "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. 1-9 (John Wiley & Sons), "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 1 -9 (1991, Pergamon Press), "Comprehensive Organic Transformations" (1989, VCH Publishers), *J. Org. Chem.*, 56, 2395 (1991), *Org. Synth.* 3, 646
10 (1955), *Org. Synth.* 29, 75 (1949), *Org. Synth.* 50, 18 (1970), *Org. Synth.* 50, 52 (1970), *J. Org. Chem.*, 64, 2322 (1999), *Tetrahedron Lett.*, 41, 6981 (2000), *Org. Lett.*, 2, 2789 (2000), *Org. Lett.*, 3, 193 (2001), *J. Org. Chem.*, 57, 5285 (1992), *J. Org. Chem.*, 66, 7945 (2001), etc. o un procedimiento de los mismos modificado.

15 Esta reacción muestra una reacción de conversión de $-\text{CO}_2\text{H}$ en un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo cíclico opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tetrazolilo o una reacción de conversión de $-\text{CO}_2\text{H}$ en un grupo ciano y una reacción de conversión de un grupo ciano a un grupo tetrazolilo.

20 Procedimiento (2). Procedimiento de construcción del anillo Z

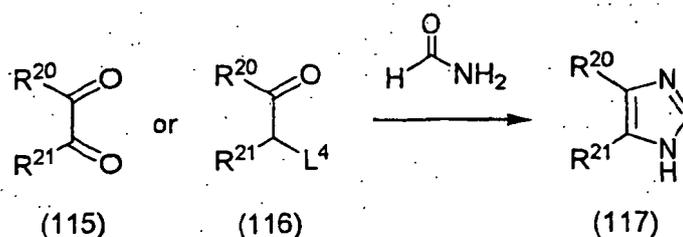
Procedimiento (2-1)



25 Cuando se necesita un anillo Z que tenga un R² sustituyente, se prepara, por ejemplo, mediante el Procedimiento revelado en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" anteriormente mencionado (cf., "pirrol derivatives, indole derivatives": vol. 4; "pyrazole derivatives, indazole derivatives": vol. 5; "imidazole derivatives, bencimidazole derivatives": vol. 5; "triazole derivatives": vol. 5; "thiophene derivatives": vol. 5; "benzothiophene derivatives": vol. 6, etc.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" (cf., "pirrol derivatives, indole derivatives": vol. 2; "pyrazole derivatives, indazole derivatives": vol. 3; "imidazole derivatives, bencimidazole derivatives": vol. 3; "triazole derivatives":
30 vol. 4, etc.), etc. o un procedimiento de los mismos modificado.

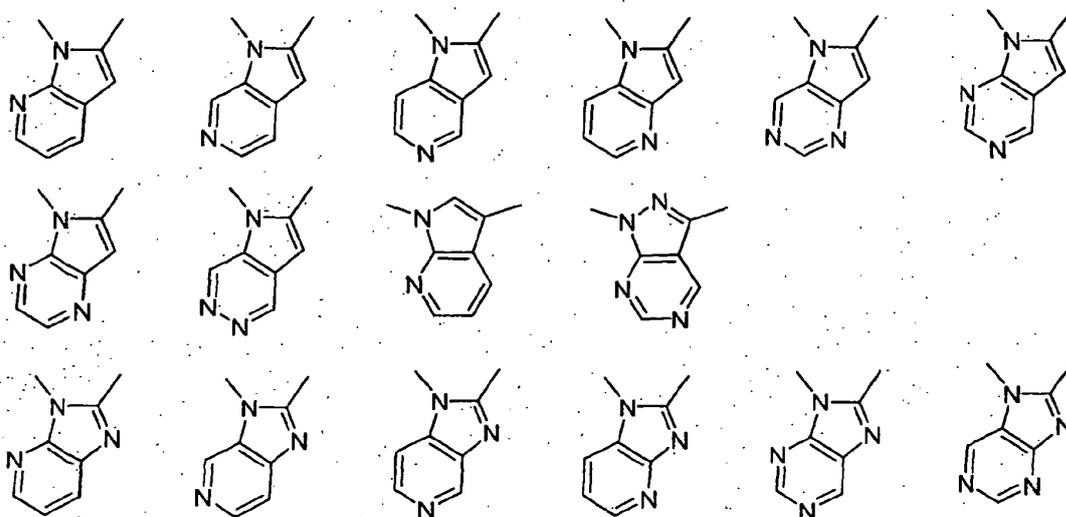
Por ejemplo, cuando el anillo Z es un imidazol, entonces el Compuesto (117) se prepara, por ejemplo, calentando el Compuesto (115) o el Compuesto (116) con formamida a una temperatura de 150 a 200°C.

35



(en la que R^{20} y R^{21} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un tiol opcionalmente sustituido, y L^4 es un grupo hidroxilo, un amino, bromo, cloro, etc.).

Además cuando existe bromo o yodo para R^2 y R^3 como sustituyente en el anillo Z, se puede introducir un arilo o heteroarilo en R^2 o R^3 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki con un arilboronato o un heteroarilboronato (mediante el procedimiento revelado en *J. Organomet. Chem.*, 576, 147 (1999), *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4020 (2000), *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6343 (2002), o un procedimiento de los mismos modificado), la reacción de acoplamiento de Stille con un compuesto de arilestaño o un compuesto de heteroarilestaño (mediante el procedimiento revelado en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25, 508 (1986) o un procedimiento de los mismos modificado), etc.



El anillo de heteroarilo de fórmula (7) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento revelado en *Tetrahedron*, 53,3637 (1997), *Tetrahedron Lett.*, 39,5159 (1998), *Tetrahedron*, 49,2885 (1993), *Synthesis*, 877 (1996), *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 775 (1969), *Heterocycles*, 34, 2379 (1992), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2171 (2000), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2167 (2000), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 2488 (2000), *Tetrahedron*, 54, 2931 (1998), *J. Org. Chem.*, 48, 1060 (1983), *J. Org. Chem.*, 30, 1528 (1965), *J. Org. Chem.*, 65, 7825 (2000), *J. Med. Chem.*, 16, 1296 (1973), *Tetrahedron*, 48, 10549 (1992), *Heterocycles*, 41, 161 (1995), etc. o un procedimiento de los mismos modificado.

El derivado de heteroarilo de la presente invención o un profármaco del mismo puede existir en una forma asimétrica o puede tener un sustituyente que tenga un átomo de carbono asimétrico, y en estos casos, los presentes compuestos pueden existir en forma de un isómero óptico. Los presentes compuestos también incluyen una mezcla de estos isómeros o cada isómero aislado. Dichos isómeros ópticos se pueden aislar puramente, por ejemplo, mediante resolución óptica.

La resolución óptica se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la formación de una sal con un ácido ópticamente activo (p. ej., ácidos monocarboxílicos tales como ácido mandélico, *N*-benciloxialanina, ácido láctico, etc., ácidos dicarboxílicos, tales como ácido tartárico, ácido *o*-diisopropiridintartárico, ácido málico, etc., ácidos sulfónicos, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido bromoalcanforsulfónico, etc.) en un disolvente inerte (p. ej., alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol, etc.; éteres, tales como dietiléter, etc.; disolventes de éster, tales como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, etc., acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes).

5 Cuando el derivado de heteroarilo de la presente invención o un profármaco del mismo o un compuesto intermedio del mismo tiene un sustituyente ácido, tal como un grupo carboxilo, entonces se puede crear para formar una sal con una amina ópticamente activa (p. ej., aminas orgánicas, tales como α -fenetilamina, 1,2-difenil-etanolamina, (1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1,2-difeniletanol, (1*S*,2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina, estricnina, etc.).

10 La temperatura para formar una sal puede variar en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente. Para mejorar la pureza óptica, es preferible elevar una vez la temperatura de reacción hasta una temperatura en torno al punto de ebullición. Si es necesario, se enfría la sal precipitada antes de recogerla por filtración, pudiéndose mejorar el rendimiento de la misma. La cantidad del ácido o la amina ópticamente puros está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferentemente, en aproximadamente 1 equivalente con respecto al sustrato. Si es necesario, se recristalizan los cristales precipitados en un disolvente inerte (p. ej., alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, etc.; éteres, tales como dietiléter; disolventes de éster, tales como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, etc.; acetonitrilo, etc.; o una mezcla de los mismos), dando una sal ópticamente activa de alta pureza. Si es necesario, la sal obtenida se trata con un ácido o una base mediante un procedimiento convencional, dando un compuesto libre.

20 El derivado de heteroarilo de la presente invención o una de sus sales se pueden administrar bien oral o parenteralmente. Cuando se administran oralmente, se pueden administrar en una forma de dosificación convencional. Cuando se administran parenteralmente, se pueden administrar en forma de formulaciones de administración tópica, inyecciones, preparaciones transdérmicas, formulaciones intranasales, etc. La composición farmacéutica para la administración oral o las formulaciones rectales son, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, sellos, supositorios, líquidos, etc. Las preparaciones en inyección son, por ejemplo, soluciones o suspensiones asépticas. La composición farmacéutica para una administración tópica es, por ejemplo, cremas, pomadas, lociones, preparaciones transdérmicas, tales como parches convencionales, matrices, etc.

25 Las formulaciones anteriores se preparan mediante un procedimiento convencional con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, vehículos, aglutinantes, aromatizantes, agentes de tamponamiento; agentes espesantes, agentes colorantes, estabilizadores, emulsionantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes antisépticos, etc.

30 Los vehículos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera con bajo punto de fusión, mantequilla de cacao, etc. Las cápsulas se pueden preparar combinando el presente compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en cápsulas. El presente compuesto se puede introducir en cápsulas sin ningún excipiente o mezclarlo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Asimismo, también se pueden preparar formulaciones en sellos.

35 Las preparaciones líquidas para inyección son, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. Se ejemplifican, por ejemplo, las soluciones acuosas, una solución de agua y una solución de propilenglicol. La preparación líquida se puede preparar en forma de una solución de polietilenglicol y/o propilenglicol que puede tener un contenido de humedad. La preparación líquida adecuada para la administración oral se puede preparar mediante la adición del presente compuesto en agua y la posterior adición a esto de un agente colorante, un aromatizante, un estabilizador, un agente edulcorante, un solubilizador, un agente espesante, etc. Además, la preparación líquida adecuada para la administración oral también se puede preparar mediante la adición del presente compuesto junto con un agente dispersivo en agua y el espesamiento de la solución. El agente de espesamiento es, por ejemplo, una goma natural o sintética farmacéuticamente aceptable, rasina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o un agente de suspensión convencional.

40 La formulación para una administración tópica incluye, por ejemplo, preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, cremas, aerosoles, pulverizados, polvos, lociones, pomadas, etc. Las formulaciones anteriormente mencionadas para una administración tópica se pueden preparar mezclando el presente compuesto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable convencional. Las preparaciones en pomada y crema se preparan mediante la adición de un agente espesante y/o un agente gelatinizante en una base acuosa u oleaginoso, y mediante la formulación de la mezcla resultante. La base incluye, por ejemplo, agua, parafina líquida, aceites vegetales (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de ricino, etc.), etc. El agente espesante incluye, por ejemplo, parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, propilenglicol, polietilenglicol, lanolina, lanolina hidrogenada, cera de abeja, etc.

45 Las preparaciones en lociones se pueden preparar, por ejemplo, mediante la adición de uno o más tipos de estabilizadores farmacéuticamente aceptables, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes de difusión, agentes de espesamiento, agentes colorantes, aromatizantes, etc. en una base acuosa u oleaginoso.

50 Las preparaciones en polvo se pueden preparar mediante la formulación conjunta con una base farmacéuticamente aceptable. La base incluye, por ejemplo, talco, lactosa, almidón, etc. Las preparaciones en gotas se pueden preparar mediante la formulación conjunta con una base acuosa o no acuosa y uno o más tipos de agentes de difusión, agentes de suspensión, solubilizadores, etc. farmacéuticamente aceptables.

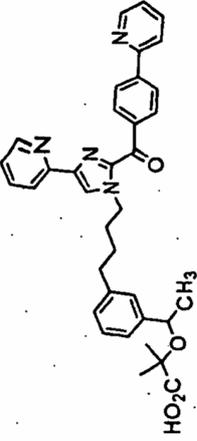
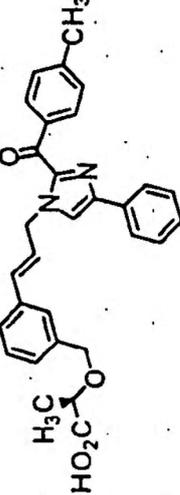
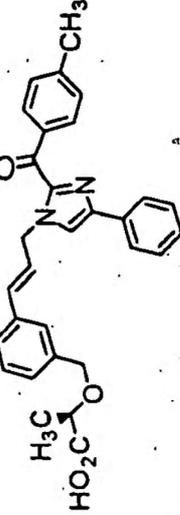
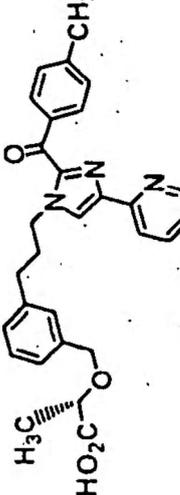
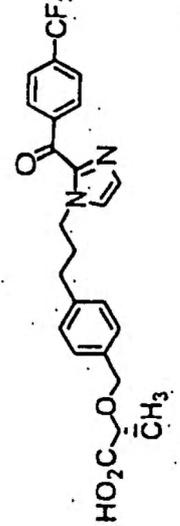
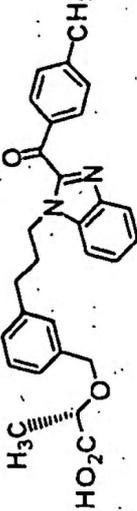
Las formulaciones para una administración tópica pueden contener opcionalmente, si es necesario, agentes antisépticos e inhibidores del crecimiento bacteriano, tales como metilhiroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, clorocresol, cloruro de benzalconio, etc.

- 5 El derivado de heteroarilo de la presente invención o una de sus sales se pueden administrar a un paciente con diabetes mellitus, especialmente, a un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 o diabetes mellitus independiente de la insulina. Además, el derivado de heteroarilo de la presente invención o una de sus sales puede controlar el nivel de glucosa en sangre de un paciente con diabetes mellitus. En dichas ocasiones, la dosis, la frecuencia de administración pueden variar según las condiciones, las edades, los pesos corporales de los pacientes o la forma de administración,
- 10 etc. Cuando se administra oralmente, entonces la dosis del presente compuesto está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg al día en adultos, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg al día en adultos, que se administra una vez al día o dividida en varias unidades de dosificación. Cuando se administra en forma de inyección, la dosis de la presente invención está en el
- 15 intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg al día en adultos, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg al día en adultos, que se administra una vez al día o dividida en varias unidades de dosificación.

Los ejemplos concretos del compuesto de fórmula (1) que se obtiene mediante la presente invención son los compuestos enumerados en las siguientes Tablas 1 a 6.

20 Los siguientes compuestos 1 a 29 y 34 a 72 son compuestos de referencia.

Tabla 1

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|---|-----------|---|
| 1 |  | 7 |  |
| 2 |  | 8 |  |
| 3 |  | 9 |  |
| 4 |  | 10 |  |

(Continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 5 | | 11 | |
| 6 | | 12 | |

(Continuación)

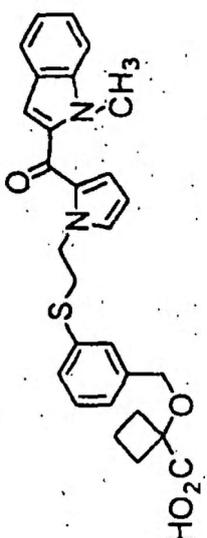
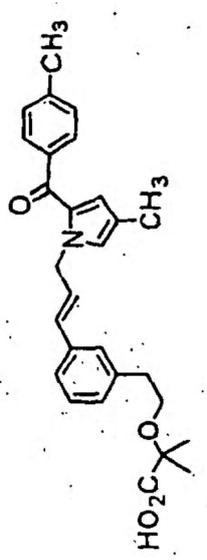
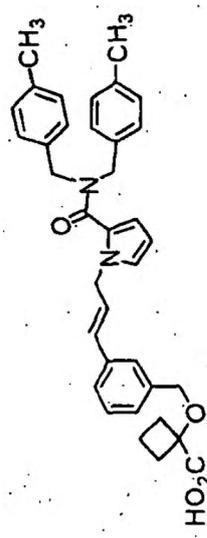
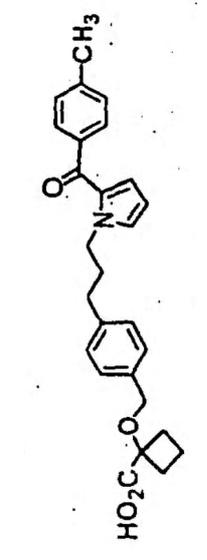
| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|---|-----------|--|
| 17 |  | 23 |  |
| 18 |  | 24 |  |

Tabla 3

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 25 | | 31 | |
| 26 | | 32 | |
| 27 | | 33 | |
| 28 | | 34 | |
| 29 | | 35 | |
| 30 | | 36 | |

Tabla 4

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 37 | | 43 | |

(Continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 38 | | 44 | |
| 39 | | 45 | |
| 40 | | 46 | |
| 41 | | 47 | |
| 42 | | 48 | |

Tabla 5

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 49 | | 55 | |
| 50 | | 56 | |
| 51 | | 57 | |
| 52 | | 58 | |

(Continuación)

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 53 | | 59 | |
| 54 | | 60 | |

Tabla 6

| Comp. n.º | Estructura | Comp. n.º | Estructura |
|-----------|------------|-----------|------------|
| 61 | | 67 | |
| 62 | | 68 | |
| 63 | | 69 | |
| 64 | | 70 | |
| 65 | | 71 | |
| 66 | | 72 | |

Ejemplos

- 5 La presente invención se ilustra más detalladamente mediante ejemplos de referencia y ejemplos, pero éstos no se han de interpretar como restrictivos de la misma. Además, la nomenclatura de los compuestos según indicada en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos se hizo según el programa informático ACD Labs. 7.0 Name.

(Procedimiento A)

Condiciones para el análisis de CL-EM:

- 5 Estructura de la máquina: ZQ 2000 (Waters Inc.), procedimiento de ionización: IES
 Columna: XTerra MS C₁₈ 2,5µm (2,1 x 20 mm) (Waters Inc.)
 Solución A: H₂O, Solución B: acetonitrilo; Caudal: 1 ml/min

Condiciones para el análisis:

- 10 0,0 min → 0,5 min: Solución A al 95% constante (Solución B al 5%)
 0,5 min → 2,5 min: Solución A al 95% → 1% (Solución B al 5% → 99%)
 2,5 min → 3,5 min: Solución A al 1% constante (Solución B al 99%)
 15 En el periodo de 0 min a 3,5 min, el análisis se llevó a cabo en presencia de ácido fórmico al 0,06% hasta un volumen de Solución A + Solución B (=volumen total).

(Procedimiento B)

- 20 Estructura de la máquina: API 150EX (PE SCIEX Inc.), procedimiento de ionización: IES
 Columna: CombiScreen Hydrosphere C18 S-5µm (4,6 x 50 mm) (YMC Inc.)
 Solución A: Solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05%
 Solución B: acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,035%
 Caudal: 3,5 ml/min

25 Condiciones para el análisis:

- 0,0 min → 0,5 min: Solución A al 90% constante (Solución B al 10%)
 0,5 min → 4,2 min: Solución A al 90% → 1% (Solución B al 10% → 99%)
 4,2 min → 4,4 min: Solución A al 1% constante (Solución B al 99%)
 30 T.R. = Tiempo de retención

Ejemplo de referencia 1

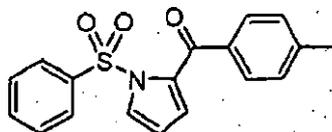
(1-Alil-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

35

Ejemplo de referencia 1-1

(4-Metilfenil)[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il]metanona

40

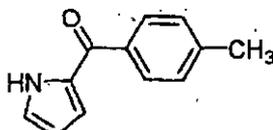


Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-bencenosulfonyl-1H-pirrol (284 g, 1,37 mol) en diclorometano (1,0 l) se añadieron cloruro de *p*-toluolilo (318 g, 2,06 mol) y complejo de trifluoruro de boro-éter (350 g, 2,47 mol), y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 7 días. Se lavó la solución de reacción sucesivamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (750 ml x 2), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (750 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secó y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión atmosférica hasta aproximadamente 500 ml, y se añadió hexano (500 ml) al mismo. Se volvió a concentrar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 500 ml, se enfrió hasta 10°C y se recogieron los cristales resultantes mediante filtración. Se lavaron los cristales obtenidos sucesivamente con hexano y tolueno, dando el compuesto del título (315 g, 71%).

50 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,72 (da, 2H, J = 7,9 Hz), 7,65 (ta, 1H, J = 7,9 Hz), 7,58 (ta, 2H, J = 7,9 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H, J = 3,1; 0,5 Hz), 2,42, (s, 3H).

Ejemplo de referencia 1-2

55 (4-Metilfenil)(1H-pirrol-2-il)metanona



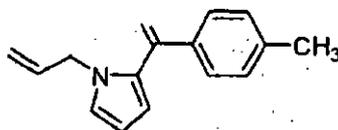
Se suspendió el compuesto del Ejemplo de referencia 1-1 (145 g; 446 mmol) en metanol (1,0 l), y se añadió una

solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1,1 kg) a los mismos, y se sometió la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió esta solución hasta 0°C, y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron, dando el compuesto del título (80 g; 97%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,52 (sa, 1H), 8,25 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,12 (sa, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 1-3

(1-Alil-1*H*-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

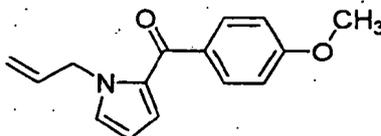


Se disolvió *t*-butóxido de potasio (1,05 g, 9,36 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml), y se añadió el compuesto del Ejemplo de referencia 1-2 (1,65 g, 8,91 mmol) a los mismos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió bromuro de alilo (1,62 g, 13,4 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante 2 horas, se añadió agua a la misma, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (1,61 g; 80%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 1,6; 2,5 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 1,6; 4,0 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 2,5; 4,0 Hz), 6,07, (ddt, 1H, J = 10,3; 16,7; 5,6 Hz), 5,16 (dc, 1H, J = 10,3; 1,3 Hz); 5,07 (dc, 1H, J = 16,7; 1,3 Hz), 5,05 (dt, 2 H, J = 5,6; 1,3 Hz), 2,42 (sa, 3 H).

Ejemplo de referencia 2

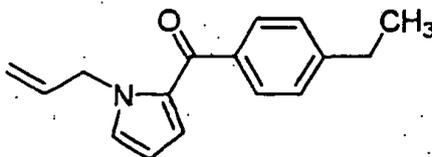
(1-Alil-1*H*-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1. CL-EM (Procedimiento B): T.R. 3,65 min, *m/z* 242 (M+1).

Ejemplo de referencia 3

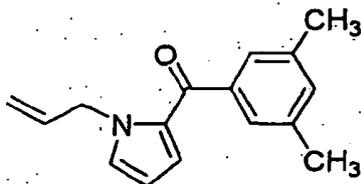
(1-Alil-1*H*-pirrol-2-il)(4-etilfenil)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1. CL-EM (Procedimiento B): T.R. 4,05 min, *m/z* 240 (M+1).

Ejemplo de referencia 4

(1-Alil-1*H*-pirrol-2-il)(3,5-dimetilfenil)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.
CL-EM (Procedimiento A): CL-EM; T.R. = 2,47 min, m/z 240 (M+1).

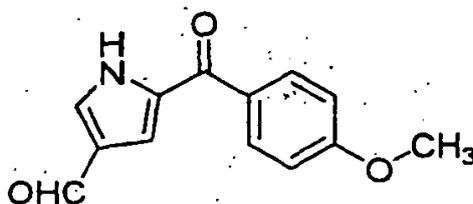
5 Ejemplo de referencia 5

(1-Alil-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)metanona

Ejemplo de referencia 5-1

10

5-(4-Metoxibenzoil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído



Se disolvió (4-metoxifenil)(1*H*-pirrol-2-il)metanona (1,50 g, 7,45 mmol), que se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1-2, en nitrometano (8,0 g) y cloruro de etileno (8,0 g), y se enfrió la mezcla hasta 10°C, y se añadió cloruro de aluminio (3,99 g, 29,8 mmol) a la misma. Se añadió a la mezcla una solución en gotas de diclorometilmetiléter (1,88 g, 16,4 mmol) en cloruro de etileno (3,0 g), y se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió a la mezcla una solución acuosa de ácido clorhídrico, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se trató la capa orgánica con sulfato de magnesio y carbón activo, se filtró y se concentró. Se lavó el residuo con tolueno, dando el compuesto del título (1,2 g; 70%).

15

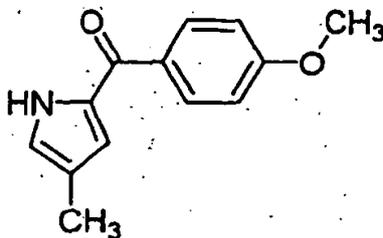
20

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,20 (sa, 1H), 9,90 (s, 1H), 7,98 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 3,3; 1,4$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 2,3; 1,4$ Hz), 7,01 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 5-2

25

(4-Metoxifenil)(4-metil-1*H*-pirrol-2-il)metanona



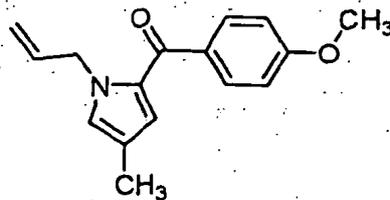
Se agitó el compuesto del Ejemplo de referencia 5-1 (230 mg, 1,00 mmol) con paladio sobre carbono al 10% (230 mg) en THF (3,0 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (130 g; 60%).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,38 (sa, 1H), 7,92 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H, $J = 1,2; 2,0$ Hz), 3,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

30

35

Ejemplo de referencia 5-3

(1-Alil-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 -3.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,34 min, m/z 256 (M+1).

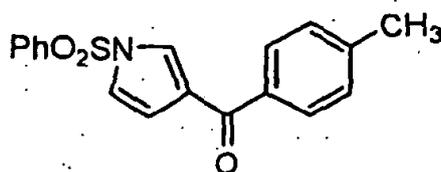
5

Ejemplo de referencia 6

(1-Alil-1H-pirrol-3-il)(4-metilfenilo)

10 Ejemplo de referencia 6-1

(1-Bencenosulfonil-1H-pirrol-3-il)(4-metilfenil)cetona



15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de cloruro de aluminio (4,62g, 34,7 mmol) en cloruro de etileno (50 ml), se añadió una solución de cloruro de *p*-toluolilo (4,91 g, 31,8 mmol) en cloruro de etileno (5 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, y se añadió una solución de 1-bencenosulfonil-1H-pirrol (6,00 g, 28,9 mmol) en cloruro de etileno (10 ml) a la misma durante un periodo de 10 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua con

20

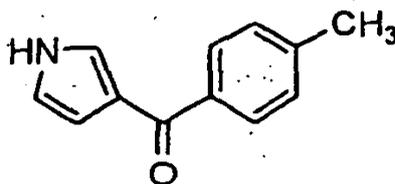
hielo y se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Se combinaron, secaron y filtraron las capas orgánicas. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (9,9 g; 100%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,89 (da, 2H, J = 7,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,0 Hz) 7,65 (ta, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (sa, 1H), 7,34 (ta, 2H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 2,2; 2,8 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 1,5; 2,8 Hz), 2,44 (s, 3H).

25

Ejemplo 6-2

(1H-Pirrol-3-il)(4-metilfenil)cetona



30

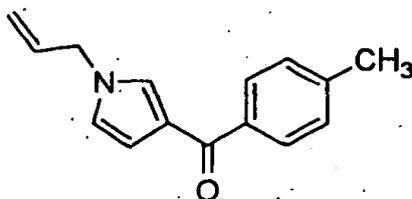
Se agitó a 45°C durante 6 horas una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 6-1 (6,50 g, 20,0 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (70 ml) y THF (70 ml). Se separó la capa orgánica, y se concentró el disolvente hasta 5 ml, y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con THF frío, dando el compuesto del título (3,1 g; 84%).

35

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,76 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (quint.a, 1H, J = 1,5 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,84 (quint.a, 1H, J = 1,5 Hz), 6,76 (sa, 1H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 6-3

40 (1-Alil-1H-pirrol-3-il)(4-metilfenil)metanona



El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 -3.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,34 min, m/z 226 (M+1)

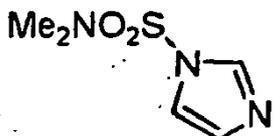
5 Ejemplo de referencia 7

(1-Alil-1H-imidazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona

Ejemplo de referencia 7-1

10

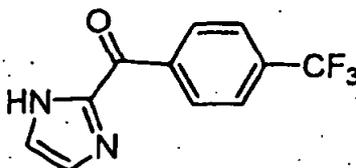
N,N-Dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida



15 Se disolvió imidazol (5,00 g, 73,6 mmol) en tolueno (80 ml), y se añadieron trietilamina (9,52 ml, 68,4 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (6,77 ml, 63,3 mmol) a los mismos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se retiraron los precipitados mediante filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con hexano, dando el compuesto del título (10,9 g; 98%).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 2,82 (s, 6H).

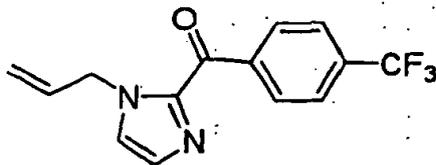
20 Ejemplo de referencia 7-2

1H-Imidazol-2-il[4-(trifluorometil)fenil]metanona



25 Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 7-1 (1,00 g, 5,71 mmol) en THF (30 ml), y se agitó la mezcla a -78°C . Se añadió *n*-butil-litio (solución en hexano 1,57M, 3,9 ml, 6,3 mmol) a esta solución, y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Luego, se añadió una solución de 4-(trifluorometil)benzaldehído (1,49 g, 8,57 mmol) en THF (5 ml) a la misma, y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadieron un ácido clorhídrico diluido 2,5N y una mezcla de hexano y acetato de etilo (3:1) a la solución de reacción, y se separó la
30 capa acuosa. Se basificó la capa acuosa con una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo resultante en cloroformo (150 ml). Se añadió dióxido de manganeso (20,0 g, 23,0 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se filtró la
35 mezcla de reacción a través de Celite y se evaporó el disolvente del filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (20 ml) y se añadió un ácido clorhídrico diluido 4N (50 ml) al mismo, y se sometió la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N en gotas bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando
40 el compuesto del título (320 mg; 23%).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,61 (sa, 1H), 8,69 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 7-3

(1-Alil-1*H*-imidazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona

5

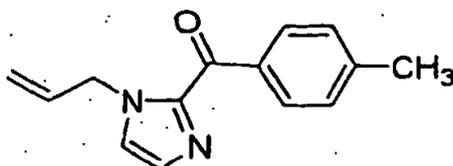
Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 7-2 (320 mg, 1,33 mmol) en THF (5 ml), y se añadió *t*-butóxido de potasio (164 mg, 1,46 mmol) a los mismos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió bromuro de alilo (213 mg, 2,00 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla a 40°C durante 4 horas, y se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con hexano, dando el compuesto del título (368 g; 99%).

10

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,2, Hz), 7,28 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 6,08 (ddt, 1H, J = 10,3; 17,0; 5,8 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 5,13 (d, 2H, J = 5,8 Hz).

15

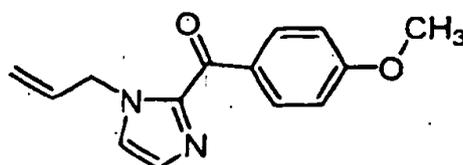
Ejemplo de referencia 8

(1-Alil-1*H*-imidazol-2-il)[4-(metil)fenil]metanona

20

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de referencia 7. CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,42 min, *m/z* 227 (M+1).

25 Ejemplo de referencia 9

(1-Alil-1*H*-imidazol-2-il)[4-(metoxi)fenil]metanona

30

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de referencia 7. CL-EM (Procedimiento B): T.R. 3,42 min, *m/z* 227 (M+1).

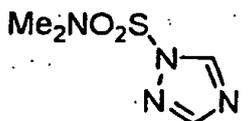
Ejemplo de referencia 10

(1-Alil-1*H*-1,2,4-triazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona

35

Ejemplo de referencia 10-1

N,N-Dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-sulfonamida

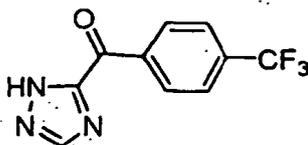


Se disolvió triazol (5,08 g, 73,6 mmol) en tolueno (80 ml), y se añadieron trietilamina (9,52 ml, 68,4 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (10,6 ml, 73,6 mmol) a los mismos, y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se retiraron los precipitados mediante filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (4,52 g; 38%).
 5 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 2,99 (s, 6 H).

Ejemplo de referencia 10-2

10

1H-1,2,4-Triazol-5-il[4-(trifluorometil)fenil]metanona

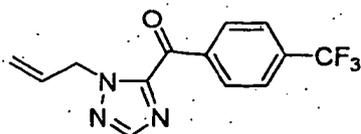


15 Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 10-1 (2,00 g, 11,4 mmol) en THF (60 ml), y se agitó la mezcla a -78°C. Se añadió *n*-butil-litio (solución en hexano 1,57M, 8,0 ml, 13 mmol) a esta solución, y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Luego se añadió una solución de 4-(trifluorometil)benzaldehído (2,98 g, 17,1 mmol) en THF (20 ml) a la misma, y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo resultante en cloroformo (150 ml) y además se añadió dióxido de manganeso (12,0 g; 13,8 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas, y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente del filtrado bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (40 ml) y se añadió un ácido clorhídrico diluido 4N (100 ml), y se sometió la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N en gotas bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se recrystalizó el residuo resultante en acetato de etilo, dando el compuesto del título (1,54 g; 56%).
 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 14,96 (sa, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 8,3 Hz).
 25

30

Ejemplo de referencia 10-3

(1-Alil-1H-1,2,4-triazol-5-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona



35

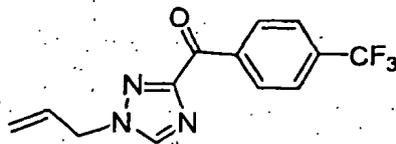
Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 10-2 (241 g, 1,00 mmol) en DMF (3 ml), y se agitó la mezcla bajo enfriamiento con hielo. Se añadió hidróxido de sodio (60% en parafina líquida) (44,0 mg, 1,10 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a 50°C durante una hora. Luego, se añadió a la solución de reacción una solución de bromuro de alilo (107 mg, 1,00 mmol) en DMF (1 ml) a 50°C. Se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (41,8 mg; 15%).
 40

45

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,47 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 6,07 (ddt, 1H, J = 10,3; 17,0; 5,8 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,26 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 5,24 (d, 1H, J = 17,0 Hz).

Ejemplo de referencia 10-4

(1-Alil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona



5

Cuando se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice el compuesto del Ejemplo de referencia 10-3, también se obtuvo el Ejemplo de referencia 10-4.

CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,90 min, *m/z* 282 (M+1).

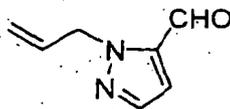
10

Ejemplo de referencia 11

(1-alil-1*H*-pirazol-5-il)(4-propilfenil)metanona

15 Ejemplo de referencia 11-1

1-Alil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído



20 Se disolvió pirazol-3-carbaldehído (3,00 g, 31,2 mmol) en DMF (20 ml), y se añadieron carbonato de potasio (6,47 g, 46,8 mmol) y bromuro de alilo (3,50 g, 32,8 mmol) a los mismos con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas y se añadió agua a la misma, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (429 mg; 10%).

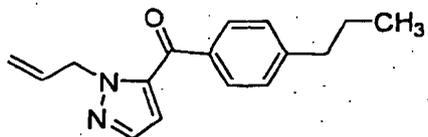
25

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,86 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,04- 5,94 (ddt, 1H, J = 10,3; 17,1; 5,7 Hz), 5,19 (dd, 1H, J = 1,2; 10,3 Hz), 5,16 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,09 (dd, 1H, J = 1,2; 17,1Hz).

Ejemplo de referencia 11-2

30

(1-Alil-1*H*-pirazol-5-il)(4-propilfenil)metanona



A polvo de magnesio (26,7 mg, 1,10 mmol), se añadió 1-*n*-propil-4-bromobenceno (220 mg, 1,10 mmol) en gotas a temperatura ambiente. Posteriormente, se agitó la solución de reacción a 50°C durante una hora, y se enfrió hasta -78°C. Se añadió a la mezcla una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 11 -1 (75,0 mg, 0,551 mmol) en THF (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo resultante en cloroformo (50 ml), a lo que se añadió dióxido de manganeso (5,00 g; 5,75 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el disolvente del filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (64,0 g; 46%).

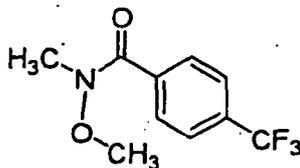
35

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (d, 2H J = 8,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,06 (ddt, 1H, J = 10,3; 17,1; 5,7 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,17 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 17,1Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,69 (tc, 2H, J = 7,4, 7,3 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

45

Ejemplo de referencia 12

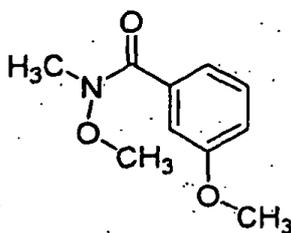
Ácido (2S)-2-(3-{4-[2-(3-metoxibenzoil)-4-fenil-1H-imidazol-1-il]butil}fenoxi)propanoico



5 Se disolvió ácido 4-(trifluorometil)benzoico (20,0 g, 105 mmol) en DMF (200 ml), y se añadieron sucesivamente clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (12,3 g, 126 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (WSC) (24,2 g, 126 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (17,1 g, 126 mmol) y trietilamina (11,9 g, 117 mmol) a 0°C con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió agua a la misma. Se extrajo la
10 mezcla con acetato de etilo y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con tolueno, dando el compuesto del título (25,3 g, cuant.).
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,53 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 13

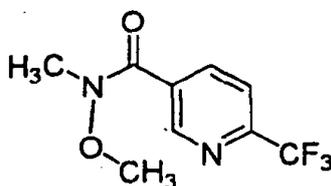
15 *N*,3-Dimetoxi-*N*-metilbenzamida



20 Se sintetizó el compuesto del Ejemplo de referencia 13 de manera similar al Ejemplo de referencia 12.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 1,83 min, *m/z* 196 (M+1).

Ejemplo de referencia 14

N-Metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



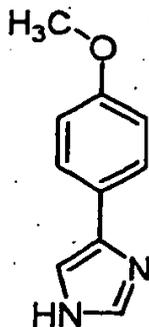
25 Se sintetizó el compuesto del Ejemplo de referencia 14 de manera similar al Ejemplo de referencia 12.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 1,91 min, *m/z* 235 (M+1).

30 Ejemplo de referencia 15

(3-Metoxifenil)[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]metanona

Ejemplo de referencia 15-1

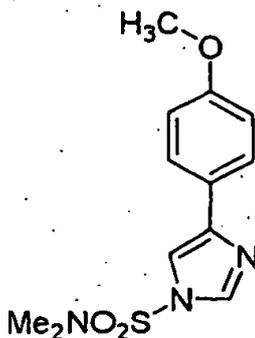
35 4-(4-Metoxifenil)-1H-imidazol



- Se disolvió bromuro de 4-metoxifenacilo (2,29 g, 10,0 mmol) en formamida (45,0 g, 1,00 mol), y se agitó la mezcla a 170°C durante 6 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente la capa orgánica con agua, y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y se añadió una
- 5 mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1) (200 ml). Se agitó la suspensión resultante a 50°C durante 2 horas y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con hexano, dando el compuesto del título (1,52 g; 87%).
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,05 (sa, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 15-2

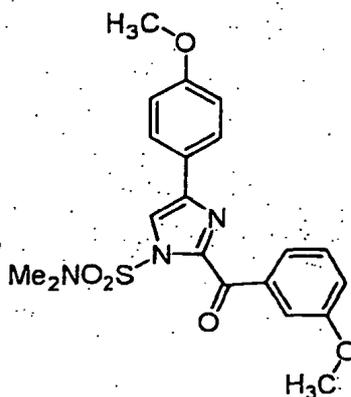
4-(4-Metoxifenil)-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida



- 15 Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 15-1 (1,02 g, 5,86 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (1,21 g, 8,78 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (1,01 g, 7,03 mmol), y se agitó la mezcla a 70°C durante 7 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con agua, y solución salina saturada y se
- 20 secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con tolueno tres veces, dando el compuesto del título (1,60 g; 97%).
- RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,95 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 3,84 (s, 3 H), 2,90 (s, 6 H).

25 Ejemplo de referencia 15-3

2-(3-Metoxibenzoil)-4-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida

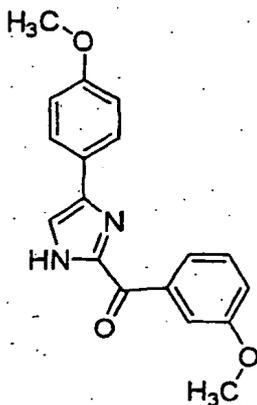


Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 15-2 (1,60 g, 5,69 mmol) en THF (50 ml), y se agitó la mezcla a -78°C. Se añadió *n*-butil-litio (solución en hexano 1,57M, 4,7 ml, 7,4 mmol) a esta solución, y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Luego se añadió una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (5 g, mmol) en THF (5 ml) a la misma, y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio 2N a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (1,12 mg; 48%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,0; 8,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 15-4

15 (3-Metoxifenil)[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanona

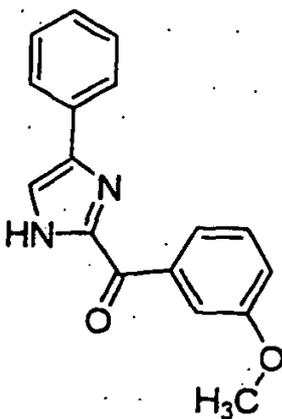


Se suspendió en etanol (100 ml) el compuesto del Ejemplo de referencia 15-3 (1,12 g, 2,70 mmol), y se añadió un ácido clorhídrico diluido 4N (100 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas. Se evaporó casi completamente el disolvente bajo presión reducida y se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N hasta ajustar el valor del pH de la solución hasta aproximadamente pH 4. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con agua, dando el compuesto del título (832 mg, cuant.).

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 7,5; 8,2 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

25 Ejemplo de referencia 16

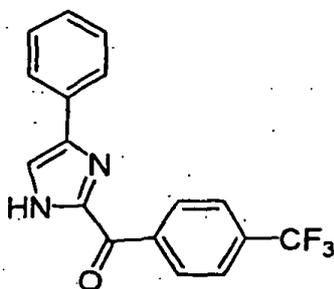
(2-Metoxifenil)(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanona



El compuesto del Ejemplo de referencia 16 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 15.
CL-EM (Procedimiento A): T.R.: 2,37 min, m/z 279 (M+1).

5 Ejemplo de referencia 17

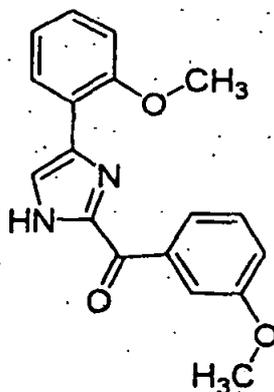
(4-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona



10 El compuesto del Ejemplo de referencia 17 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 15.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,59 min, m/z 317 (M+1).

Ejemplo de referencia 18

15 (3-Metoxifenil)[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanona

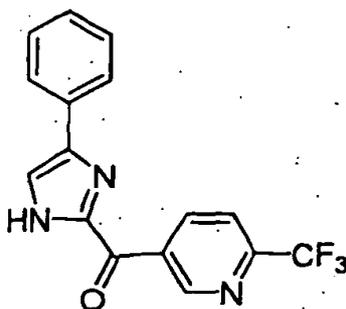


El compuesto del Ejemplo de referencia 18 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 15.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,42 min, m/z 309 (M+1).

20

Ejemplo de referencia 19

(4-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanona

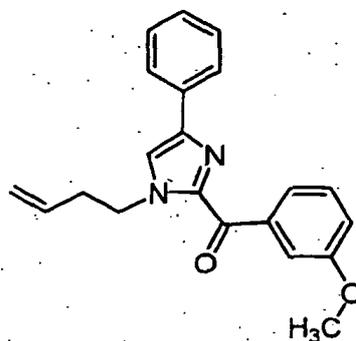


El compuesto del Ejemplo de referencia 19 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 15.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,45 min, m/z 318 (M+1).

5

Ejemplo de referencia 20

(1-But-3-en-1-yl-4-fenil-1H-imidazol-2-il)(3-metoxifenil)metanona



10

Se disolvió (3-metoxifenil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanona (278 mg, 1,00 mmol) en DMF (3 ml), y se añadieron carbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmol), 18-corona-6 (26,4 mg, 0,100 mmol), bromuro de 3-butenilo (162 mg, 1,20 mmol) a esto, y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con tolueno, dando el compuesto del título (309 g; 93%).

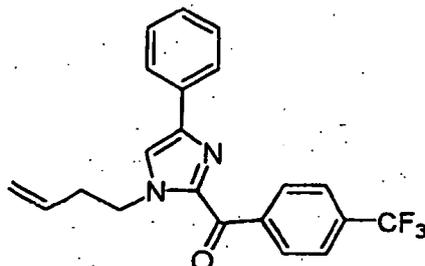
15

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 7,7; 8,2 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,4; 8,0 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,88- 5,78 (m, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,55 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,66 (dt, 2H, J = 7,0; 7,1Hz).

20

Ejemplo de referencia 21

(1-But-3-en-1-yl-4-fenil-1H-imidazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]-metanona



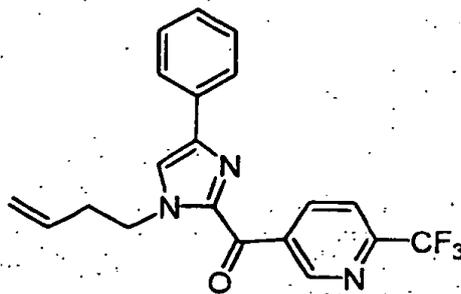
25

El compuesto del Ejemplo de referencia 21 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 20.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,82 min, m/z 371 (M+1).

Ejemplo de referencia 22

30

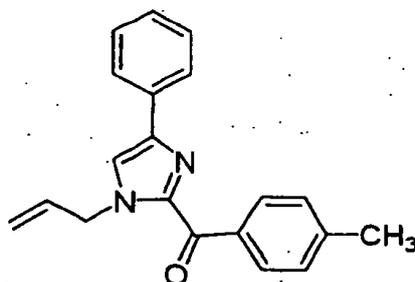
(1-But-3-en-1-il-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-metanona



5 El compuesto del Ejemplo de referencia 22 se sintetizó de manera similar al Ejemplo de referencia 20.
CL-EM (Procedimiento A): T..R. = 2,67 min, m/z 372 (M+1).

Ejemplo de referencia 23

(1-Alil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)(4-metilfenil)metanona



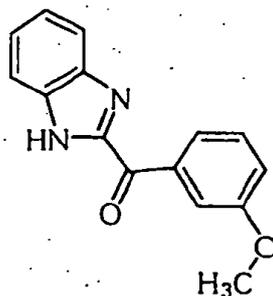
10 Se disolvió *t*-butóxido de potasio (2,59g, 23,1 mmol) en DMF (100 ml), y se añadió 4-fenil-1*H*-imidazol (3,00 g,
21 mmol) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió bromuro de alilo
15 (3,50 g, 31,5 mmol). Se agitó la mezcla a 40°C durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo
la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de
magnesio anhidro, y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en piridina (24 ml), y
20 se añadieron trietilamina (17,9 ml, 17,7 mmol) y cloruro de 4-toluoilo (3,7 g, 16,3 mmol), y se agitó la mezcla a 60°C
durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción (50 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó
la capa orgánica con agua, ácido clorhídrico diluido 1N y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de
magnesio. Luego, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante
25 cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (760 mg; 30%).
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,51 min, m/z 303(M+1).

Ejemplo de referencia 24

25 (1-But-3-en-1-il-1*H*-bencimidazol-2-il)(3-metoxifenoxi)metanona

Ejemplo de referencia 24-1

1*H*-Bencimidazol-2-il(3-metoxifenoxi)metanona

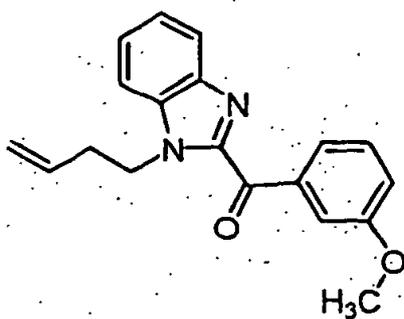


30

Se disolvió bencimidazol (3,54 g, 30,0 mmol) en piridina (10 ml), y se añadió trietilamina (13,3 g, 132 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de *m*-anisoilo (15,3 g, 90,0 mmol) en gotas a la solución de reacción durante un periodo de 30 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Luego, se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se agitó durante 2 horas. Después, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (150 ml) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido 1N y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el sulfato de magnesio mediante filtración y se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Además, se recristalizó el residuo resultante en acetato de etilo, dando el compuesto del título (4,60 g; 61%).
 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,79 (da, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,1; 8,2 Hz), 7,43-7,41 (m, 2 H), 7,21 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,91 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 24-2

(1-But-3-en-1-il-1*H*-bencimidazol-2-il)(3-metoxifenoxi)metanona



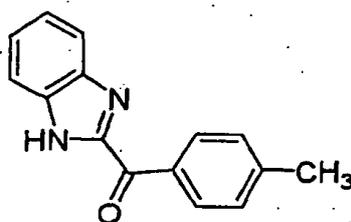
Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 24-1 (2,52 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml), y se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol), 18-corona-6-éter (396 mg, 1,50 mmol), 1-bromo-3-buteno (2,03 g, 15,0 mmol), y se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el sulfato de magnesio mediante filtración y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. A continuación, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (3,01 g; 98%).
 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,1; 8,2 Hz), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,82 (ddt, 1H, J = 5,1; 15,2; 7,1 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,67 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 2,66 (dt, 2H, J = 7,1; 7,4 Hz).

Ejemplo de referencia 25

(1-Alil-1*H*-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)metanona

Ejemplo de referencia 25-1

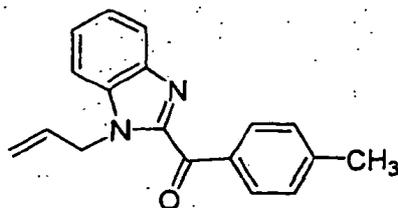
1*H*-Bencimidazol-2-il(4-metilfenoxi)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 24-1.
 CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,38 min, *m/z* 237 (M+1).

Ejemplo de referencia 25-2

(1-Alil-1*H*-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)metanona

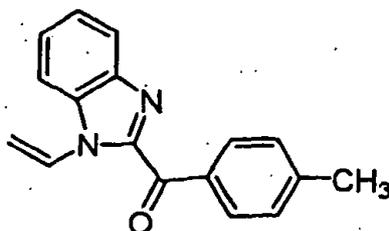


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 24-2.
CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 4,38 min, m/z 277 (M+1).

5

Ejemplo de referencia 26

(4-Metilfenil)(1-vinil-1H-benzimidazol-2-il)metanona



10

Se disolvió el Ejemplo 25-1 (6,25 g, 26,5 mmol) en isopropanol (100 ml), y se añadieron carbonato de potasio (7,31 g, 52,9 mmol) y 1-cloro-2-bromoetano (1,9,0 g, 133 mmol), y se agitó la mezcla a 70°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo concentrado en dimetilsulfóxido (30 ml), y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (15,2 g, 100 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico diluido 1N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido 1N, agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (4,23 mg; 65%).

15

20

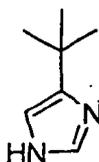
CL-EM (Procedimiento B): T.R. 4,43 min, 263 m/z (M+1).

Ejemplo de referencia 27

25 (1-But-3-en-1-il-4-*terc*-butil-1H-imidazol-2-il)(4-metilfenoxi)metanona

Ejemplo de referencia 27-1

4-*terc*-Butil-1H-imidazol



30

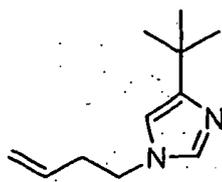
Se disolvió 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanona (5,00 g, 27,9 mmol) en formamida (37,7 g, 83,7 mmol), y se agitó la mezcla a 160°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (100 ml) y se lavó la capa acuosa con hexano (50 ml). A la capa acuosa resultante, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y se ajustó el valor del pH de la mezcla hasta aproximadamente pH 10, y luego se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, se evaporó el disolvente bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,67 g; 48%).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,56 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 1,31 (s, 9H).

35

Ejemplo de referencia 27-2

40

1-But-3-en-1-il-4-*terc*-butil-1H-imidazol

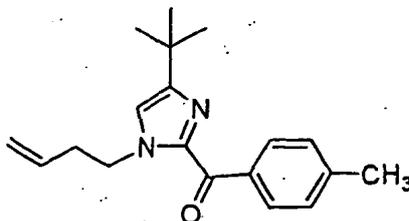


Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 27-1 (992 mg, 8,00 mmol) en DMF (10 ml), y se añadió *t*-butóxido de potasio (990 mg, 8,80 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-3-buteno (1,62 g, 12,0 mmol) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (623 mg; 44%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,74 (ddt, 1H, $J = 5,1; 15,2; 7,4$ Hz), 5,09 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 3,92 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,51 (dt, 2H, $J = 7,4; 7,2$ Hz), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 27-3

(1-But-3-en-1-yl-4-*tert*-butyl-1H-imidazol-2-yl)(4-metilfenoxi)metanona

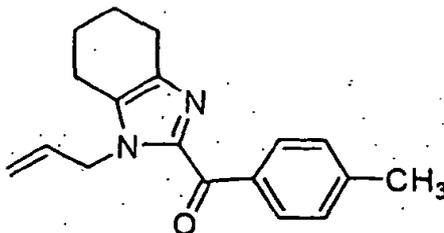


Se disolvió el compuesto del Ejemplo de referencia 27-2 (53,5 mg, 0,300 mmol) en piridina (1 ml), y se añadieron sucesivamente trietilamina (91,1 mg, 0,900 mmol), cloruro de 4-toluoilo (139 mg, 0,900 mmol), y se agitó la mezcla a 60°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, ácido clorhídrico diluido 1N y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (29,4 mg; 33%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,30 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,86 (s, 1H), 5,77 (ddt, 1H, $J = 6,2; 17,1; 7,0$ Hz), 5,07 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 5,06 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 4,42 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (dt, 2H, $J = 7,0; 7,2$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 28

(1-Alil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-2-yl)(4-metilfenil)metanona

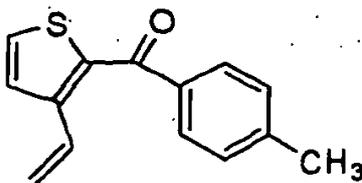


Con 2-clorohexanona como compuesto inicial, se sintetizó el compuesto del Ejemplo de referencia 28 de manera similar al Ejemplo de referencia 27.

CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,40 min, m/z 281 ($M+1$).

Ejemplo de referencia 29

(4-Metilfenil)(3-vinil-2-tienil)metanona



5

A 3-bromo-tiofeno (15,7 g, 97 mmol), se añadió cloruro de 4-toluoilo (14,9 g, 97 mmol) en diclorometano, y se añadió cloruro de estaño (IV) en gotas (25 g, 11,2 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a esta solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando un compuesto de acilo. A una solución del compuesto de acilo (880 mg, 3,13 mmol) en tolueno (2,27 ml), se añadieron tri-*N*-butilvinil-estaño (2,58 mg, 8,07 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (774 mg, 6,6 mmol), y se agitó la mezcla a 110°C durante 4 horas. Se añadió agua a esta solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (710 mg).

10

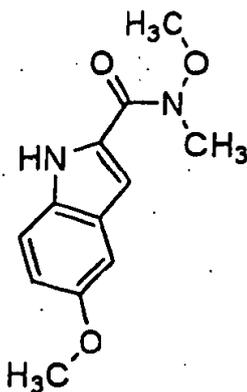
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 11; 17$ Hz), 5,73 (dd, 1H, $J = 1,2; 17$ Hz), 5,35 (dd, 1H, $J = 1,2; 11$ Hz), 2,43 (s, 3 H).

15

Ejemplo de referencia 30

20 (1-Alil-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)(4-metilfenil)-metanona

Ejemplo de referencia 30-1

N,5-Dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

25

A una solución de ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico (5 g, 26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida, se añadieron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxiamina (3,04 g, 31,2 mmol) y WSC (5:98 g, 31,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (4,21 g, 31,2 mmol) y trietilamina (7,24 ml, 52 mmol), y se agitó la mezcla durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido cítrico al 10% (p) a esta solución de reacción, y se extrajo la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinó con la capa orgánica. Se lavó la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada. Se separó la capa orgánica, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando el compuesto del título (4,5 g; 70%).

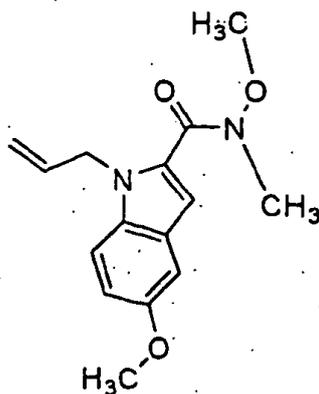
30

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,23 (sa, 1H), 7,33 (d, 1H; $J = 9,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 201$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 3,85 (d, 6H, $J = 3,9$ Hz), 3,42 (s, 3H).

35

Ejemplo de referencia 30-2

40 1-Alil-*N*,5-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

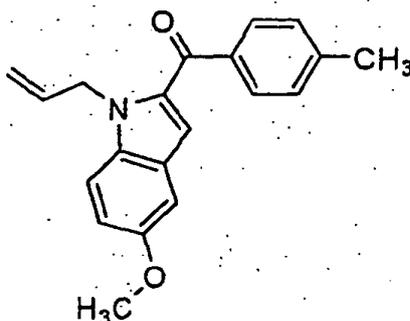


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 30-1 (1 g, 4,27 mmol) en THF, se añadieron *t*-butóxido de potasio (575 mg, 5,12 mmol) y bromuro de alilo (568 mmol, 4,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido cítrico al 10% (p) a esta solución de reacción, y se extrajo la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinaron los extractos con la capa orgánica. Se lavó la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, y se separó la capa orgánica. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando el compuesto del título (820 g; 70%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,3 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,05 (s, Hz), 5,98 (m, 1H), 4,97 (m, 3H), 4,90 (dd, 1H), $J = 1,4, 17$ Hz, 3,85 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 30-3

15 (1-Alil-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)(4-metilfenil)metanona



A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 30-2 (300 mg, 1,09 mmol) en THF, se añadió una solución 1M de bromuro de *p*-tolilmagnesio en éter (1,31 ml, 1,31 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido cítrico al 10% (p) a la solución de reacción, y se extrajo la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinaron los extractos con la capa orgánica. Se lavó la mezcla con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y solución salina saturada. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando el compuesto del título (250 mg; 74%).

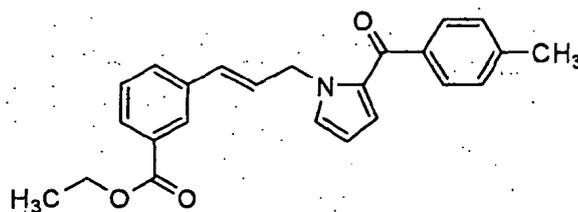
20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,83 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,31 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,05 (ddt, 1H, $J = 1,3, 1\text{H}$), 6,97 (dd, 1H, $J = 2,4; 9,0$), 3,39 (s, 3H) 5,1; 17 Hz), 5,2 (ddd, 2H, $J = 1,3; 1,3$ Hz, 5,1Hz), 5,11 (dd, 1H, $J = 1,3; 10$ Hz), 4,96 (dd, 1H, $J = 1,3; 17$ Hz), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 31

30 Ácido 3-{(1*E*)-3-(2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il)prop-1-enil]benzoico

Ejemplo de referencia 31-1

35 3-{(1*E*)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-enil]benzoato de etilo

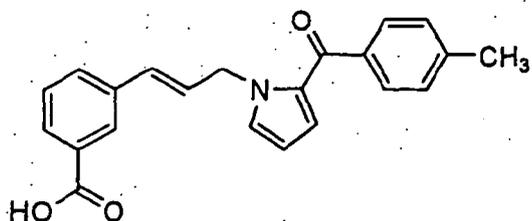


Se agitó a 70°C durante 7 horas una mezcla de 3-yodobenzoato de etilo (1,40 g, 5,07 mmol), el compuesto del Ejemplo de referencia 1-3 (1,17 g, 5,19 mmol), bicarbonato de sodio (0,89 g, 10,6 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1,25 g, 5,49 mmol), acetato de paladio (60 mg, 0,27 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con una mezcla de acetato de etilo y tolueno (2/1). Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→4:1), dando el compuesto del título (1,94 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,02, (t, 1H, J = 1,4 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,74 (da, 2H, J = 8,1 Hz), 7,54 (dt, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (da, 2H, J = 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,6; 1,6 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 4,0; 1,6 Hz), 6,47-6,57 (m, 2H), 6,23 (dd, 1H, J = 4,0; 2,6 Hz), 5,21-5,25 (m, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 2,43 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

15 Ejemplo de referencia 31-2

Ácido 3-((1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil]benzoico



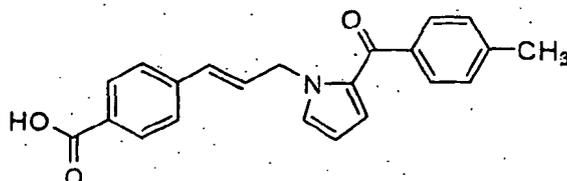
20 Se agitó a 50°C durante 3 horas una solución de 3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil]benzoato de etilo (1,94 g) en solución acuosa de hidróxido de litio 1N (10 ml), THF (10 ml) y metanol (10 ml). Se evaporaron el metanol y el THF de la solución de reacción bajo presión reducida, y se diluyó el residuo con agua y se lavó con dietiléter. Se acidificó la capa acuosa con solución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (1,66 g; rendimiento para 2 etapas: 93%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,07 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 7,95 (dt, 1H, J = 7,8; 1,3 Hz), 7,74 (da, 2H, J = 8,1 Hz), 7,60 (dt, 1H, J = 7,8; 1,3 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26 (da, 2H, J = 8,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 2,6; 1,7 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,55 (dt, 1H, J = 15,9; 4,8 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,23 (dd, 1H, J = 4,0; 2,6 Hz), 5,24 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,43 (s, 3H).

30

Ejemplo de referencia 32

Ácido 4-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]benzoico



35

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-yodobenzoato de etilo de una manera similar al Ejemplo de referencia 31.

CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,78 min, m/z 346 (M+1).

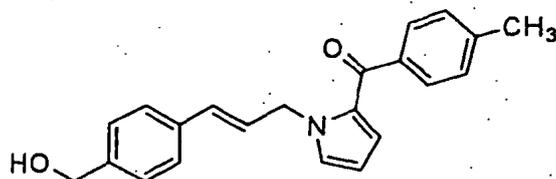
Ejemplo de referencia 33

(1-((2E)-3-[4-(Bromometil)fenil]prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

Ejemplo de referencia 33-1

5

(1-((2E)-3-[4-(Hidroximetil)fenil]prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 32 (93,2 g, 269,8 mmol) en THF (700 ml), se añadió trietilamina (36,6 g, 361,5 mmol), y a esto, se añadió una solución de clorocarbonato de etilo (33,7 g, 310,3 mmol) en gotas en THF (100 ml) en enfriamiento con hielo. Se agitó la solución de reacción con enfriamiento con hielo durante 30 minutos y se recogió el clorhidrato de trietilamina precipitado mediante filtración y se lavó con THF (300 ml). Se combinaron el filtrado y el lavado, y se añadió una solución de borohidruro de sodio en gotas (23,5 g; 620,5 mmol) en agua (150 ml). Se agitó la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1N (300 ml) a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con tolueno (500 ml). Se lavó la capa orgánica resultante con agua (500 ml), una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% (500 ml) y solución salina saturada (500 ml). Se combinaron las capas acuosas lavadas y se volvieron a extraer con tolueno (500 ml). Se secaron las capas orgánicas resultantes sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (cuant.).

10

15

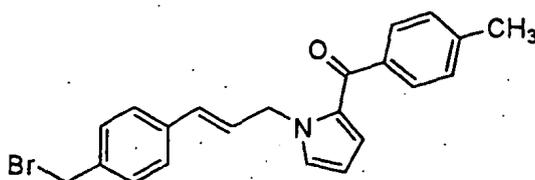
20

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,5; 1,8 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,8 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,43 (dt, 1H, J = 16,0, 4,9 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 4,66 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 33-2

25

(1-((2E)-3-[4-(Bromometil)fenil]prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona



A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 33-1 (539,6 mmol) y trietilamina (82,0 g, 809,4 mmol) en THF (1700 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo en gotas (80,2 g, 701,4 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se acidificó la mezcla (pH 2) con ácido clorhídrico 1N, y se añadió tolueno (200 ml) a la misma. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Por separado, se sometió bromuro de litio monohidratado (115 g, 1096,7 mmol) a una destilación azeotrópica con tolueno dos veces, y se preparó THF (240 ml) a partir del mismo. Se añadió esta solución de THF en gotas a la solución de tolueno anterior bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió agua (600 ml) a la mezcla y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y se filtró el residuo resultante a través de sílice (disolvente: tolueno/hexano (1/1)). Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se recristalizó el residuo resultante en tolueno/hexano (1/2). Se volvió a recristalizar el residuo del licor madre, dando el compuesto del título (142,72 g; 67%).

30

35

40

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 2,6; 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,1; 1,7 Hz), 6,52 - 6,38 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H, J = 4,1; 2,6 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 4,47 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 34

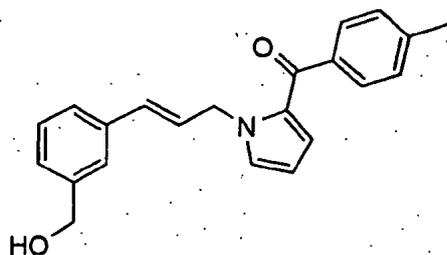
45

(1-((2E)-3-[3-(Bromometil)fenil]prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

Ejemplo de referencia 34-1

50

(1-((2E)-3-[3-(Hidroximetil)fenil]prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

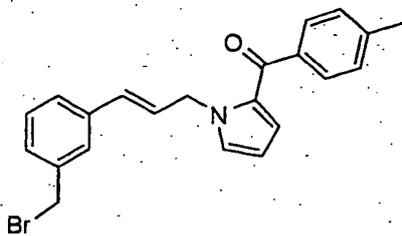


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 33-1.

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H, J = 1,7; 2,5 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 1,7; 4,0 Hz), 6,53-6,41 (m, 2H), 6,20 (dd, 1H, J = 2,5; 4,0 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,7 Hz), 4,66 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,74 (t, 1H, J = 5,9 Hz).

Ejemplo de referencia 34-2

10 (1-((E)-3-(3-(Bromometil)fenil)prop-2-en-1-yl)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 33-2.

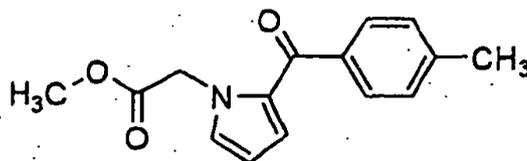
15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H, J = 1,7; 2,5 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 1,7; 4,0 Hz), 6,51-6,43 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H, J = 2,5; 4,0 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 35

20 (1-((E)-3-(3-(Bromometil)fenoxietil)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)-metanona

Ejemplo de referencia 35-1

[2-(4-Metilbenzoi)-1H-pirrol-1H-il]acetato de metilo

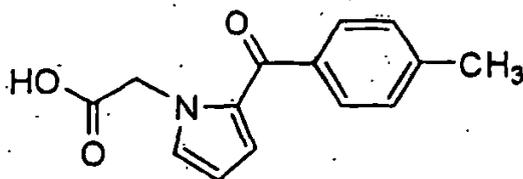


25 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 1-2 (220 mg, 1,19 mmol) en THF (3 ml), se añadió *t*-butóxido de potasio (170 mg, 1,52 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (215 ml, 1,41 mmol) a esta solución de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se separó el residuo resultante y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:1), dando el compuesto del título (257 mg, 84%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,25 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

35 Ejemplo de referencia 35-2

Ácido [2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]acético

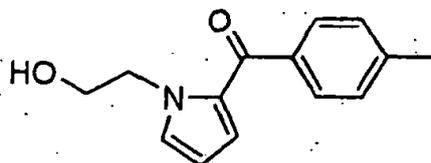


5 Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 35-1 (255 mg, 0,991 mmol) en THF (2 ml), una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (2 ml) y metanol (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico diluido a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (232 mg; 96%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,77 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J = 2,5; 1,7$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 4,1; 1,7$ Hz), 6,30 (dd, 1H, $J = 4,1; 2,5$ Hz), 5,02 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 35-3

15 [1-(2-Hidroxietil)-1*H*-pirrol-2-il](4-metilfenil)metanona

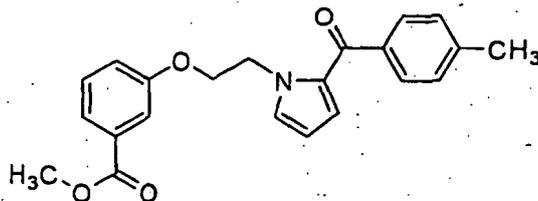


20 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 35-2 (1-34 g, 5,51 mmol) en THF (20 ml), se añadieron trietilamina (0,60 g, 5,93 mmol) y clorocarbonato de etilo (0,90 g, 8,29 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a 0°C durante una hora. Se añadió a la solución de reacción una solución de borohidruro de sodio (0,40 g, 10,6 mmol) en agua (10 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añadió solución diluida de ácido clorhídrico a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó y separó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→2:3), dando el compuesto del título (1,04 g, 82%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (dd, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J = 2,5; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,1; 1,7$ Hz), 6,23 (dd, 1H, $J = 4,1; 2,5$ Hz), 4,53 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,03 (dt, 2H, $J = 5,0; 5,0$ Hz), 3,20 (ta, 1H, $J = 5,0$ Hz), 2,43 (s, 3H).

30 Ejemplo de referencia 35-4

3-[2-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]etoxi]benzoato de metilo



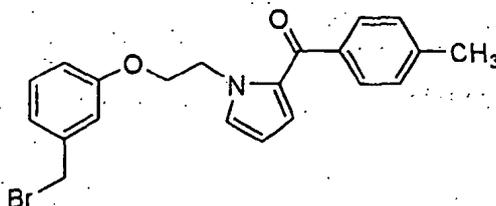
35 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 35-3 (100 mg, 0,460 mmol) en THF (5 ml), se añadieron 3-hidroxibenzoato de metilo (70 mg, 0,460 mmol), trifetilfosfina (150 mg, 0,572 mmol), azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno al 40%, 250 mg, 0,574 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se concentró esta solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1→2:1), dando el compuesto del título (117 mg, 74 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (ddd, 1H, $J = 7,7; 1,3; 0,9$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 2,7; 1,3$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 8,2; 7,7$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 2,5; 1,7$ Hz), 7,06 (ddd, 1H, $J = 8,2; 2,7; 0,9$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,18 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,5$ Hz), 4,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,41 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 3,90

(s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 35-5

5 (1-{2-[3-(Bromometil)fenoxi]etil}-1*H*-pirrol-2-il)(4-metilfenil)-metanona



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 33-2.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,66 min, m/z 398 (M+1).

10

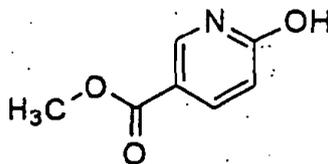
Ejemplo de referencia 36

[1-(2-[[5-(Hidroximetil)piridin-2-il]oxi]etil)-1*H*-pirrol-2-il](4-metilfenil)-metanona

15

Ejemplo de referencia 36-1

6-Hidroxinicotinato de metilo

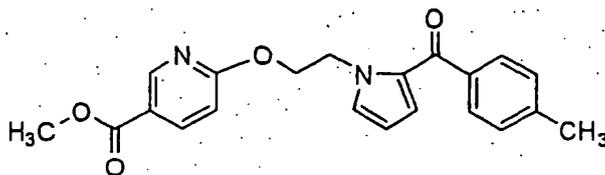


20 A una suspensión de ácido 6-hidroxinicotínico (5,23 g, 37,6 mmol) en metanol (60 ml), se añadió cloruro de tionilo en gotas (5,0 g, 42,0 mmol) a 55°C y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante una hora. Se añadió más cloruro de tionilo (3,3 g, 27,7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a 55°C durante 3 horas y después se siguió agitando a temperatura ambiente durante una noche. Se neutralizó la solución de reacción (aproximadamente pH 7) con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y después se elaboró una solución saturada con cloruro de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (3,15 g, 55%).
25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 12,65 (1H, sa), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 9,6; 2,5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,87 (3H, s).

30

Ejemplo de referencia 36-2

6-{2-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]etoxi}nicotinato de metilo



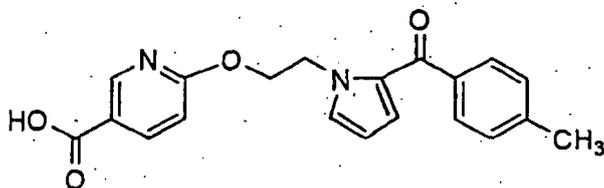
35

A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 36-1 (202 mg, 1,32 mmol) y el compuesto del Ejemplo de referencia 35-3 (297 mg, 1,30 mmol) en THF (15 ml), se añadieron bajo enfriamiento con hielo trifenílfosfina (0,50 g, 1,91 mmol), una solución al 40 % de azodicarboxilato de isopropilo en tolueno (0,90 g, 1,78 mmol) y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 110 horas. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→2:1), dando el compuesto del título (352 mg, 74%).
40

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,77 (1H, dd, $J = 2,4$; 0,48 Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 2,5$; 1,7 Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 4,0$; 1,7 Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 8,7$; 0,48 Hz), 6,15 (1H, dd, $J = 4,0$; 2,5 Hz), 4,74 - 4,84 (4H, m), 3,90 (3H, s), 2,43 (3H, s).

5 Ejemplo de referencia 36-3

Ácido 6-{2-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]etoxi}nicotínico



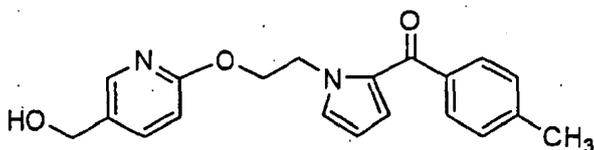
10 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 36-2 (251 mg, 0,689 mmol) en THF (5 ml) y metanol (3 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 2N (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se ajustó el valor de pH de la solución de reacción hasta pH 3 con una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (243 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,84 (1H, dd, $J = 2,4$; 0,48 Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 2,5$; 1,7 Hz), 6,76 (1H, dd, $J = 4,0$; 1,7 Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 8,7$; 0,48 Hz), 6,15 (1H, dd, $J = 4,0$; 2,5 Hz), 4,76 - 4,84 (4H, m), 2,43 (3H, s).

Ejemplo de referencia 36-4

20

[1-(2-[[5-(Hidroximetil)piridin-2-il]oxi]etil)-1H-pirrol-2-il](4-metilfenil)metanona

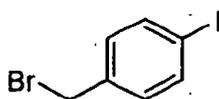


25 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 36-3 (135 mg, 0,385 mmol) en THF (5 ml), se añadieron bajo enfriamiento con hielo trietilamina (47 mg, 0,464 mmol) y clorocarbonato de etilo (50 mg, 0,461 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una solución en gotas de borohidruro de sodio (55 mg, 1,45 mg) en agua (2 ml) a esta solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución de borohidruro de sodio (60 g, 1,59 mmol) en agua (1 ml) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5% a la solución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1-1:2), dando el compuesto del título (87 mg, 67%).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,09 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,5$; 2,4 Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 2,5$; 1,7 Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 2,5$; 1,7 Hz), 6,69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,15 (1H, dd, $J = 4,0$; 2,5 Hz), 4,81 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,68 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 2,43 (3H, s), 1,59 (1H, t, $J = 5,7$ Hz).

40 Ejemplo de referencia 37

Bromuro de 4-yodobencilo



45 A una solución de 4-yodotolueno (10,0 g, 45,9 mmol) en diclorometano (70 ml), se añadieron sucesivamente bromo (3,6 ml, 69,9 mmol), una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (5,2 g, 45,9 mmol) en agua (70 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la solución de reacción y se agitó vigorosamente bajo reflujo durante 10 horas (temperatura del

baño: 50°C).

Se transfirió la solución de reacción a un embudo de decantación y se añadieron al mismo cloroformo (40 ml) y agua (20 ml), y se lavó la capa orgánica tres veces con agua (150 ml). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de bisulfito de sodio al 0,5% (150 ml) y agua (150 ml), y se evaporó el disolvente bajo presión reducida (temperatura del baño: 25°C). Antes de eliminarse el disolvente por completo, se añadió tolueno (50 ml) y se repitió dos veces el procedimiento de concentración. Se concentró la solución resultante hasta la sequedad y se secó el residuo al vacío, dando bromuro de yodobencilo (12,1 g).

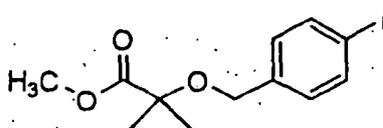
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,23 (s, 2 H).

Ejemplo de referencia 38

Ácido 2-[(4-yodobencil)oxi]-2-metilpropiónico

Ejemplo de referencia 38-1

2-[(4-Yodobencil)oxi]-2-metilpropionato de metilo

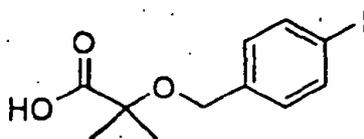


A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en parafina líquida) (2,22 g, 55,5 mmol) en DMF (25 ml), se añadió en gotas una solución de 2-hidroxi-isobutirato de metilo (6,44 g, 54,5 mmol) en DMF (12 ml) durante un periodo de 20 minutos (temperatura interna: 20°C). Se agitó la solución resultante a 22-23°C durante 30 minutos (temperatura del baño: 23°C). Se añadió una solución en gotas de bromuro 4-yodobencilo (15,4 g, 51,9 mmol) en DMF (35 ml) a esta solución de reacción durante un periodo de 20 minutos (temperatura interna: 22-26°C). Se agitó la solución resultante a 22-25°C durante 2,5 horas. Se añadieron tolueno (80 ml) y agua (50 ml) a la solución de reacción, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se separó. Se lavó la capa orgánica con agua y se concentró, dando una mezcla de compuestos de metiléster. Se purificó una parte de la mezcla mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), dando el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 38-2

Ácido 2-[(4-yodobencil)oxi]-2-metilpropiónico



Se disolvió la mezcla del Ejemplo de referencia 38-1 en THF (50 ml) y metanol (50 ml) y a esto, se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 3N (40 ml), y se agitó la mezcla a 30°C durante una hora. Se añadió tolueno (70 ml) a la solución de reacción, y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación (se lavó con tolueno (10 ml) y agua (20 ml)) y se separó. Se acidificó la capa acuosa (pH 1-2) con ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 17 ml) y se extrajo la mezcla con tolueno (100 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (60 ml), se concentró hasta la sequedad y se secó al vacío, dando una mezcla del compuesto del título (12,9 g). Se suspendió la mezcla del compuesto del título (22,7 g) en tolueno (70 ml), y se calentó la suspensión resultante hasta 60°C y se disolvió. Se apagó el calentador del baño de calentamiento y se agitó la mezcla mientras se enfriaba gradualmente. Desde que se comenzaron a precipitar cristales a 45°C, se agitó la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Se añadió hexano (70 ml) a esta suspensión y se agitó la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Se retiró el baño de calentamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, dando el compuesto del título (21,0 g).

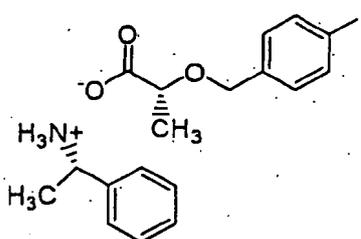
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,47 (s, 2H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 39

Ácido (2R)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico

Ejemplo de referencia 39-1

Sal (1*S*)-1-feniletanamina de ácido (2*R*)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico

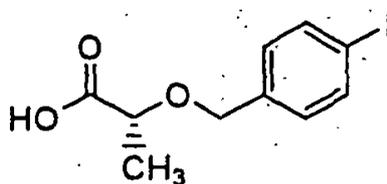


5 A una solución de (*R*)-lactato de metilo (116 mg, 1,12 mmol) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (en parafina líquida al 60%) (45 mg, 1,12 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió el compuesto del Ejemplo de referencia 37 (300 mg, 1,12 mmol) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a esta solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 3N (1 ml), THF (1 ml) y metanol (1 ml) a la solución resultante, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió tolueno (3 ml) a la misma y se separó la capa acuosa y se acidificó con ácido clorhídrico 1N (pH 2). Se añadió tolueno (3 ml) a la mezcla y se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente bajo presión reducida, dando un compuesto de ácido carboxílico (210 mg, 67%, ee del 60%).

Al compuesto de ácido carboxílico resultante (100 mg), se añadió (*S*)-1-feniletanamina (40 mg) y se disolvió la mezcla en cloroformo (1,75 ml) a 70°C. Se añadió hexano (1,75 ml) en gotas a la misma y se enfrió la mezcla hasta 0°C durante un periodo de 10 horas. Se volvió a agitar la mezcla a 0°C durante 3 horas, tiempo durante el que se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, dando el compuesto del título (85 mg, 63%).
 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,61 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,00 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,02 (c, 1H, 6,8 Hz), 3,71 (c, 1H, 6,8 Hz), 1,47 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,2 (d, 3H, J = 6,8 Hz). Resultados del análisis; pureza óptica: ee del 99,5%.
 (Condiciones para la resolución: 11,8 min; condiciones para la CLAR: Columna: CHIRALCEL OD-RH (5 μm, diámetro de 6 mm x 15 cm).
 Disolvente para la elusión: Solución A: ácido trifluoroacético al 0,1%/agua; Solución B: acetonitrilo; Solución A: Solución B = 2:1 (constante); Caudal: 1 ml/min; UV: 254 nm.

Ejemplo de referencia 39-2

Ácido (2*R*)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico



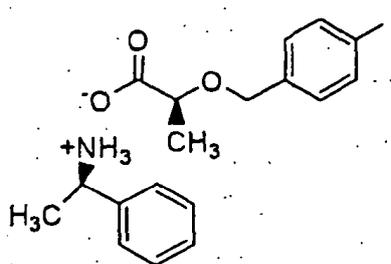
Se añadió agua al compuesto del Ejemplo de referencia 39-1 (500 mg, 1,17 mmol) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 1N (pH 2) y se añadió tolueno (1 ml). Se extrajo la capa orgánica, dando un ácido carboxílico (336 mg, 94%, 1,1 mmol).
 CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,17 min, *m/z* 306 (M+1).

Ejemplo de referencia 40

Ácido (2*S*)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico

Ejemplo de referencia 40-1

Sal (1*R*)-1-feniletanamina de ácido (2*S*)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 39-1, usando (S)-lactato de metilo y (R)-1-feniletilamina.

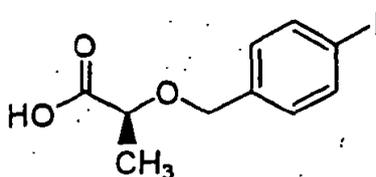
5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,61 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,00 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,02 (c, 1H, 6,8 Hz), 3,71 (c, 1H, 6,8 Hz), 1,47 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,2 (d, 3H, J = 6,8 Hz). Resultados del análisis; pureza óptica: ee del 99,5%.

(Condiciones para la resolución: 12,9 min; condiciones para la CLAR: columna CHIRALCEL OD-RH (5 μm , diámetro de 6 mm x 15 cm).

10 Disolvente para la elución: Solución A: ácido trifluoroacético al 0,1%/agua; Solución B: acetonitrilo; Solución A: Solución B = 2:1 (constante); Caudal: 1 ml/min; UV: 254 nm.

Ejemplo de referencia 40-2

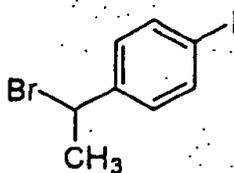
15 Ácido (2S)-2-[(4-yodobencil)oxi]propiónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 39-2. CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,17 min, m/z 306 (M+1).

20 Ejemplo de referencia 41

1-(1-Bromoetil)-4-yodobenceno

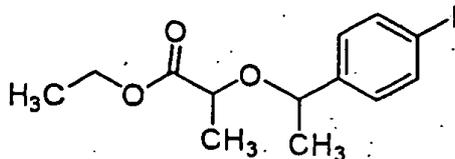


25 A una solución de yodoacetofenona (1 g, 4,06 mmol) en THF (2 ml), se añadió una solución en gotas de borohidruro de sodio (356 mg, 9,41 mmol) en agua (2 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5% a la solución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se neutralizó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), dando un compuesto de alcohol (690 mg, rendimiento:68%). A una solución del compuesto de alcohol (350 mg, 1,41 mol) en diclorometano (5 ml), se añadieron NBS (376 mg, 2,12 mmol) y trifetilfosfina (480 mg, 1,83 mmol) bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5% a la solución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se neutralizó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), dando un compuesto del título (690 mg, rendimiento:80%).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,61 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,14 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 2,01 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

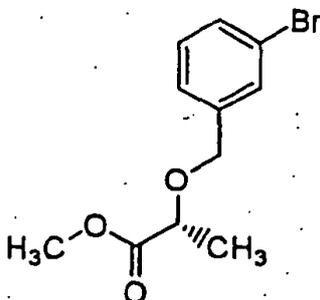
Ejemplo de referencia 42

2-[1-(4-yodofenil)etoxi]propanoato de etilo



- 5 A una solución de (±)-lactato de etilo (64,8 mg, 0,549 mmol) en dimetil-formamida (1 ml), se añadió hidruro de sodio (en parafina líquida al 60%) (22 mg; 0,549 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla bromuro de 3-bromobencilo (170 mg, 0,549 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinaron los extractos con la capa orgánica. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), dando el compuesto del título (10 mg, 5,2%).
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,45 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 4,5-4,2 (m, 2H), 3,79 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 1,47 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 7,1 Hz).
- 15

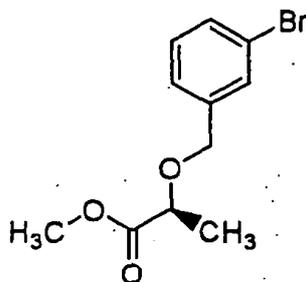
Ejemplo de referencia 43



- 20 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 42, usando (*R*)-lactato de metilo y bromuro de 3-bromobencilo.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,27 min, *m/z* 273 (M+1).

Ejemplo de referencia 44

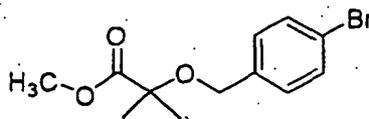
25



- El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 42, usando (*S*)-lactato de metilo y bromuro de 3-bromobencilo.
CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,27 min, *m/z* 273 (M+1).

30

Ejemplo de referencia 45



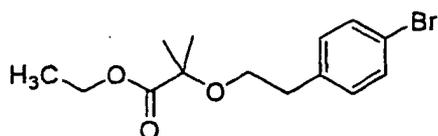
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 42, usando 2-hidroxiisobutirato de metilo y bromuro de 3-bromobencilo.

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,37 min, m/z 287 (M+1).

5

Ejemplo de referencia 46

2-[2-(4-bromofenil)etoxi]-2-metilpropionato de etilo



10

A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (1 g, 5 mmol) en THF (15 ml), se añadió hidruro de sodio (en parafina líquida al 60%) (220 mg, 5,5 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla 2-bromoisobutirato de etilo (1,08 g, 5,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a esta solución de reacción, y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinaron los extractos con la capa orgánica. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), dando el compuesto del título (240 mg, 15%).

15

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,55 min, m/z 315 (M+1).

20

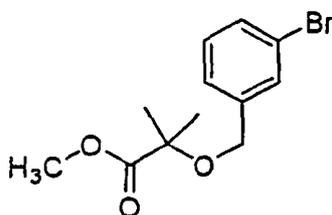
Ejemplo 1A (Ejemplo de referencia)

2-Metil-2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

25

1A-1

2-(3-bromobenciloxi)-2-metilpropionato de metilo



30

A una solución de 2-hidroxiisobutirato de metilo (1 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (en parafina líquida al 60%) (115 mg, 4,8 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió bromuro de 3-bromobencilo (567 mg, 4,8 mmol) a la mezcla y se agitó a 50°C durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), dando el compuesto del título (520 mg, 52%).

35

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (dd, 1H, $J = 7,9$; 7,9 Hz), 4,44 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,30 min, m/z 287 (M+1).

40

1A-2

2-Metil-2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

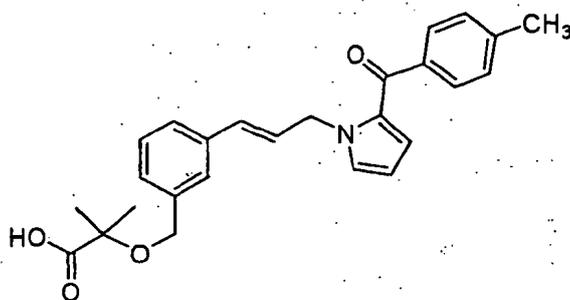
Se agitó a 65°C durante 6 horas una solución del compuesto del Ejemplo 1A-1 (300 mg, 1,05 mmol), el compuesto del

Ejemplo de referencia 1-3 (325 mg, 1,56 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio (20 mg, 0,039 mmol) y *N,N*-diclohexilmetilamina (409 mg, 2,1 mmol) en dioxano (1 ml). Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se separó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), dando el compuesto del título (250 mg, 55%).

CL-EM (Procedimiento A); T.R. = 2,63 min, *m/z* 432 (M+1).

Ejemplo 1B

Ácido 2-metil-2-[(3-((1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)bencil)oxi]propiónico



Se disolvió el compuesto del Ejemplo 1A-2 (242 mg) en THF (1 ml) y a la solución de THF resultante, se añadieron metanol (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 3N (1 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua y se lavó con dietiléter. Se añadió una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% a la capa acuosa para hacerla débilmente ácida (pH 4), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida, dando el compuesto del título (195 mg; 80%).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 5H), 7,05 (dd, 1H, J = 2,4, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 6,45 (dt, 1H, J = 16,0; 5,0 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 4,49 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,44 min, *m/z* 418 (M+1).

Los compuestos del Ejemplo 2A, 2B a 10 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1A, 1B.

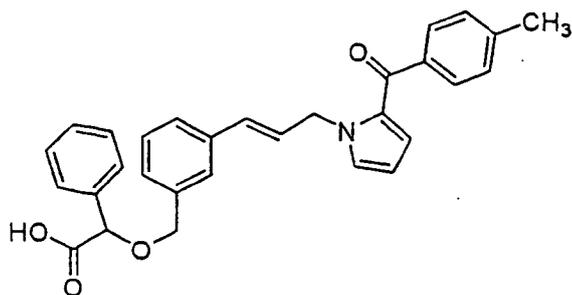
Ejemplo 2A (Ejemplo de referencia)

[(3-((1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)bencil)oxi](fenil)acetato de metilo

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,66 min, *m/z* 480 (M+1).

Ejemplo 2B (Ejemplo de referencia)

Ácido [(3-((1*E*)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)bencil)oxi]-(fenil)acético



CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,56 min, *m/z* 466 (M+1).

Ejemplo 3A (Ejemplo de referencia)

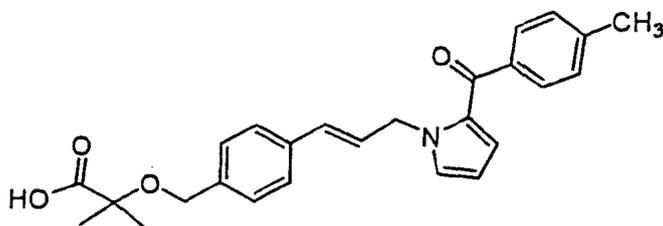
2-Metil-2-[(4-((1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)bencil)oxi]propionato de metilo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,40-7,20 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 16,0; 5,0$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (s, 6H). CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,71 min, m/z 432 (M+1).

5

Ejemplo 3B

Ácido 2-metil-2-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]-bencil)oxi]propiónico



10

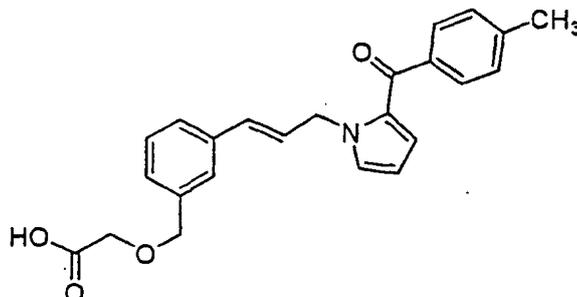
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,40-7,20 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 16,0; 5,0$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,49 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,53 min, m/z 418 (M+1).

15

Ejemplo 4

Ácido [(3-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]acético



20

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,35 min, m/z 390 (M+1).

Ejemplo 5A (Ejemplo de referencia)

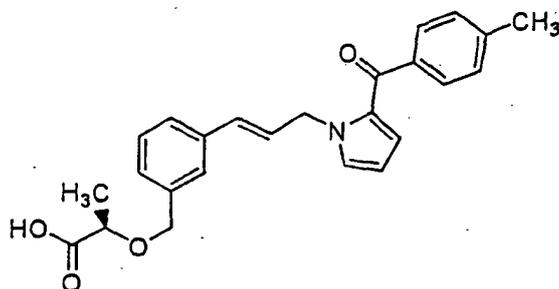
(2*R*)-2-[(3-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,54 min, m/z 418 (M+1).

Ejemplo 5B

30

Ácido (2*R*)-2-[(3-[(1*E*)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,34-7,20 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 16; 4,8$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,63 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,51 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz) 4,08 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,48 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

5

Ejemplo 6A (Ejemplo de referencia)

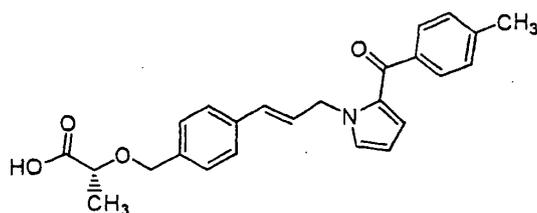
(2R)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 4,8$ Hz), 6,20 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,65 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 12$ Hz) 4,08 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

15

Ejemplo 6B

Ácido (2R)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico



20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 16; 4,9$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,65 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,52 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz) 4,08 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

25

Ejemplo 7A (Ejemplo de referencia)

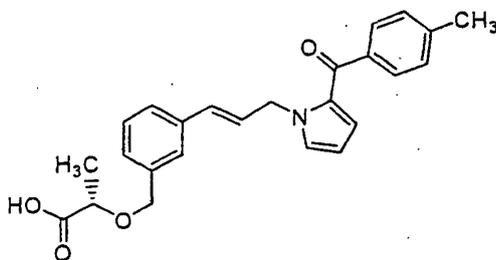
(2S)-2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,54 min, m/z 418 ($M+1$).

30

Ejemplo 7B

Ácido (2S)-2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico



35

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,34-7,20 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4; 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,7$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 16; 4,8$ Hz), 6,21 (dd, 1H, $J = 4,0; 2,4$ Hz), 5,20 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 4,63 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,51 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz) 4,08 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,48 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

40

Ejemplo 8A (Ejemplo de referencia)

(2S)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

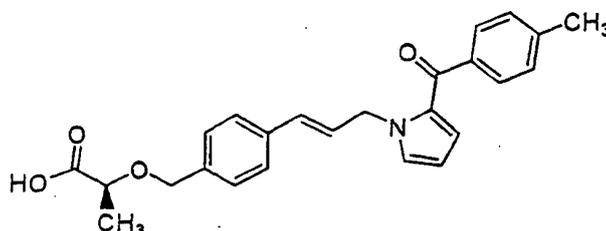
45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,0$ Hz, 1,7 Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6,45 (dt, 1H, $J = 4,8$ Hz), 6,20 (dd, 1H, $J = 4,0;$

2,4 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 12 Hz) 4,08 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 8B

5

Ácido (2S)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico



10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,4; 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,45 (dt, 1H, J = 16; 4,9 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,52 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,08 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 9A (Ejemplo de referencia)

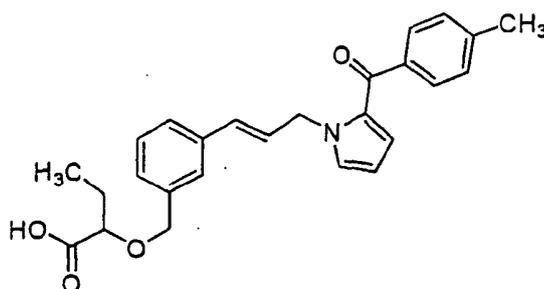
15

2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]butirato de etilo

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,69 min, m/z 446 (M+1).

20 Ejemplo 9B

Ácido 2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]-butírico

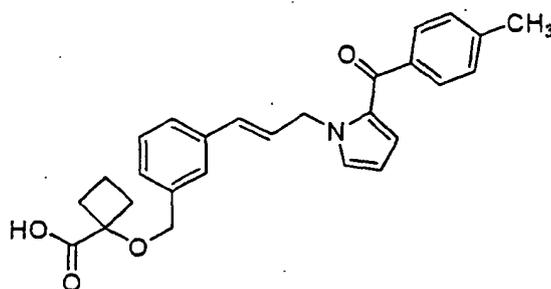


CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,43 min, m/z 418 (M+1).

25

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

Ácido 1-[(3-[(1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]benciloxi)]-ciclobutírico



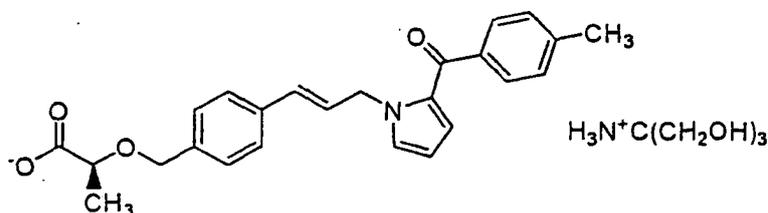
30

CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,51 min, m/z 430 (M+1).

Ejemplo 11

Sal 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio de ácido
(2S)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico

5



A una solución del compuesto del Ejemplo 8B (400 mg, 0,99 mmol) en isopropanol (5 ml), se añadió tris(hidroximetil)aminometano (120 mg, 0,99 mmol) y se agitó la mezcla a 70°C durante una hora. Se enfrió esta mezcla hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 6 horas para la cristalización, dando cristales blancos. Se recogieron los cristales obtenidos mediante filtración, dando el compuesto del título (200 g; 39%).

10

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 M Hz) δ 7,66 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,47 (dt, 1H, J = 15,9; 5,5 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,23 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 5,16 (da, 2H, J = 5,5 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,72 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 3,39 (s, 6 H), 2,43 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

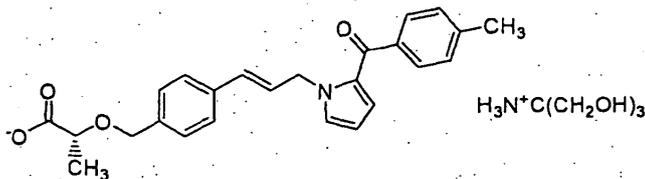
15

Resultados del análisis: ee del 99,5 %.

(Condiciones para la resolución: 20,4 min; condiciones para la CLAR: Columna: CHIRALCEL OD-RH (5 μm , diámetro de 6 mm x 15 cm); disolvente para la elución: Solución A: ácido trifluoroacético al 0,1%/agua; Solución B: acetonitrilo; Solución A: Solución B = 1:1 (constante); Caudal: 1 ml/min; UV: 254 nm).

20 Ejemplo 12

Sal 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio de ácido
(2R)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)-oxi]propiónico



25

Con el compuesto del Ejemplo 6B, se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 11.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 M Hz) δ 7,66 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,47 (dt, 1H, J = 15,9; 5,5 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,23 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 5,16 (da, 2H, J = 5,5 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,72 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 3,39 (s, 6 H), 2,43 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

30

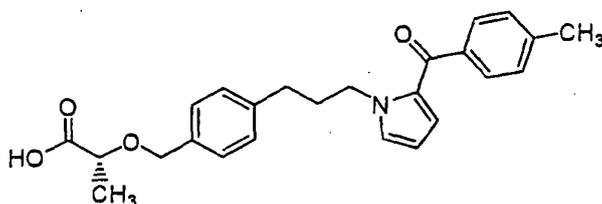
Resultados del análisis: pureza óptica: ee del 99,5%.

(Condiciones para la resolución: 24,7 min; condiciones durante la CLAR: Columna: CHIRALCEL OD-RH (5 μm , diámetro de 6 mm x 15 cm); disolvente para la elución: Solución A: ácido trifluoroacético al 0,1%/agua; Solución B: acetonitrilo; Solución A: Solución B = 1:1 (constante); Caudal: 1 ml/min; UV: 254 nm).

35

Ejemplo 13

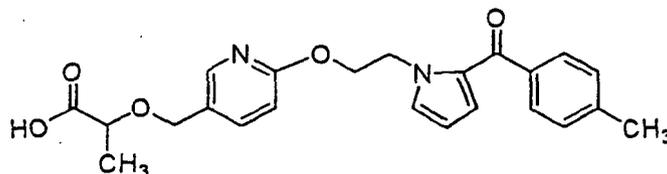
Ácido (2*R*)-2-[(4-{3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]propil}bencil)oxi]propiónico



- 5 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 6B (200 mg, 0,496 mmol) en metanol (4 ml) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 20 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida, dando el compuesto del título (200 mg, 99%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,17 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 2,4; 1,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,16 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 11 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,06 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 2,63 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,42 (s, 3H), 2,11 (dt, 2H, J = 7,2; 7,5 Hz), 1,45 (d, 3H, J = 7,0 Hz).
- 10 CL-EM (Procedimiento A): T.R. = 2,42 min, *m/z* 406 (M+1).

15 Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

Ácido 2-[(6-{2-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]etoxi]piridin-3-il)metoxi]-propiónico

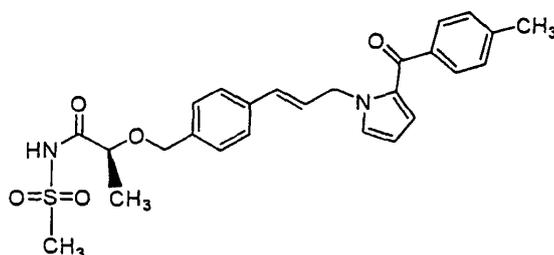


- 20 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 36 (86 mg, 0,256 mmol) en THF (6 ml), se añadieron bajo enfriamiento con hielo trietilamina (33 mg, 0,326 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (38 mg, 0,332 mmol), y se agitó la solución de reacción a 0°C durante 20 minutos. Se filtró la solución de reacción y se eliminaron los materiales insolubles dando el filtrado A.
- 25 Por separado, a una suspensión de hidruro de sodio (en parafina líquida al 60%) (30 mg, 0,75 mmol) en DMF (4 ml), se añadió una solución de (±)-lactato de etilo (80 mg, 0,677 mmol) en DMF (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió el filtrado A anterior en gotas a la solución de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y media. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2→2:3), dando una mezcla del compuesto de etiléster del compuesto del título (7 mg).
- 30
- 35 Se disolvió la mezcla resultante del compuesto de etiléster (7 mg) en THF (2 ml) y se añadieron una solución acuosa de hidróxido de litio 2N (2 ml) y metanol (2 ml), y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se diluyó la solución de reacción con agua y se lavó con dietiléter. Se ajustó el valor de pH de la capa acuosa hasta aproximadamente pH 6 con una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título (5,5 mg, rendimiento para 2 etapas: 5%).
- 40 RMN de ¹H (400 MHz en CDCl₃) δ 8,09 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,5; 2,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,15 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 4,77-4,84 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,47 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,09 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,48 (d, 3H, J = 6,9 Hz).
- 45

Con el compuesto del Ejemplo de referencia 33-2 y 34-2, se pueden sintetizar los compuestos del Ejemplo 1A, 1B a 10, y 16 a 19 de una manera similar al Ejemplo 14.

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

(2S)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-Metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]benzoil)oxi]-N-(metilsulfonil)propanamida



5 Se agitó el compuesto del Ejemplo 8 (500 mg, 1,24 mmol) a 90°C en una solución de 1,1-carbonil-bis-1H-imidazol (302 mg, 1,86 mmol), metanosulfonilamida (130 mg, 1,36 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (283 mg, 1,86 mmol) en DMF durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el

10 disolvente bajo presión reducida. Se separó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1), dando el compuesto del título (210 mg, 35%).
CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,98 min, m/z 481 (M+1).

15 Los compuestos de los Ejemplos 16 a 54 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1A y 1B.

Los siguientes Ejemplos 16, 17, 19, 25, 27 a 54 y 57 a 66 son Ejemplos de referencia.

Tabla 7

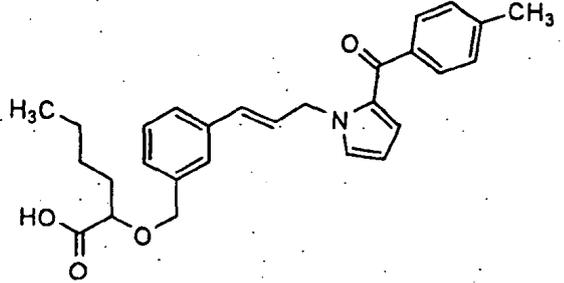
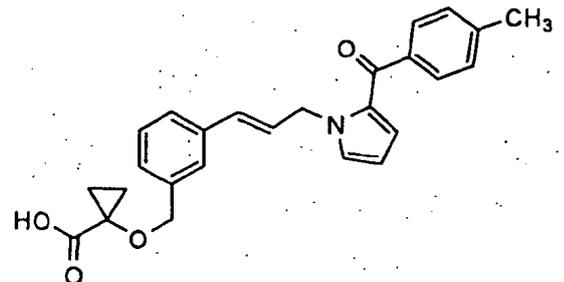
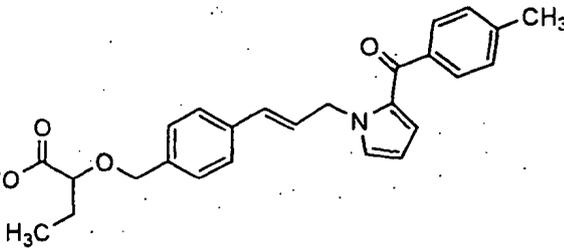
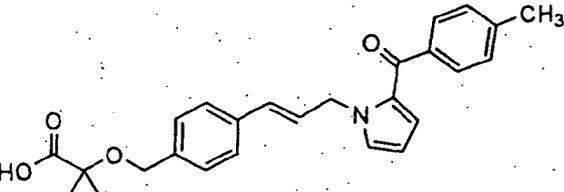
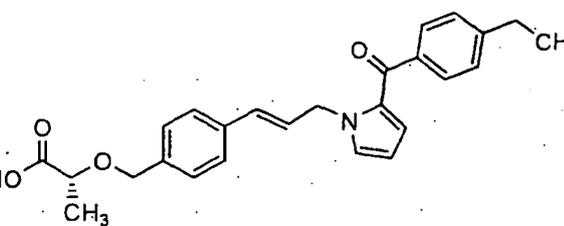
| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|---|--|
| 16 |  | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,82 min, <i>m/z</i> 446 (M+1) |
| 17 |  | RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2H, J = 8,1Hz), 7,34-7,20 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H, J = 2,4; 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,47 (dt, 2H, J = 16; 4,8 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H), CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,51 min.; <i>m/z</i> 416 (M+1) |
| 18 |  | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,55 min, <i>m/z</i> 418 (M+1) |
| 19 |  | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,49 min, <i>m/z</i> 416 (M+1) |
| 20 |  | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,59 min, <i>m/z</i> 418 (M+1) |

Tabla 8

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ^1H , datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 21 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,24 min, m/z 420 (M+1) |
| 22 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,43 min, m/z 434 (M+1) |
| 23 | | RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,4; 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,48 (dt, 2H, J = 16; 5,0 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 5,20 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 4,49 (s, 2H), 2,72 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 1,51 (s, 6H), 1,28 (t, 3H, J = 7,6 Hz). CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,72 min, m/z 432 (M+1) |
| 24 | | CL-EM, (procedimiento B): T.R. = 4,38 min, m/z 434 (M+1) |
| 25 | | RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (dt, 2H, J = 16; 5,5 Hz), 5,12 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,48 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,53 min, m/z 448 (M+1) |

Tabla 9

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ^1H , datos de CL-EM |
|---------|------------|---|
| 26 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,72 min, m/z 432 (M+1) |

(Continuación)

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 32 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,07 min, <i>m/z</i> 391 (M+1) |
| 33 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,22 min, <i>m/z</i> 405 (M+1) |
| 34 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,80 min, <i>m/z</i> 525 (M+1) |
| 35 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,72 min, <i>m/z</i> 481 (M+1) |

Tabla 11

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 36 | | RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,36 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 9H), 6,61 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,46 (dt, 1H, J = 16; 6,2 Hz), 5,27 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,50 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,88 min, <i>m/z</i> 4,95 (M+1) |
| 37 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,36 min, <i>m/z</i> 455 (M+1) |

(Continuación)

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 38 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,53 min, <i>m/z</i> 469 (M+1) |
| 39 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,30 min, <i>m/z</i> 441 (M+1) |
| 40 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,66 min, <i>m/z</i> 455(M+1) |

Tabla 12

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 41 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,72 min, <i>m/z</i> 459 (M+1) |
| 42 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,36 min, <i>m/z</i> 475 (M+1) |
| 43 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,80 min, <i>m/z</i> 473 (M+1) |

(Continuación)

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ^1H , datos de CL-EM |
|---------|------------|---|
| 44 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,35 min, m/z 498(M+1) |
| 45 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,32 min, m/z 405 (M+1) |

Tabla 13

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ^1H , datos de CL-EM |
|---------|------------|---|
| 46 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,28 min, m/z 410 (M+1) |
| 47 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,30 min, m/z 424 (M+1) |
| 48 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,05 min, m/z 432 (M+1) |
| 49 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,97 min, m/z 418 (M+1) |

(Continuación)

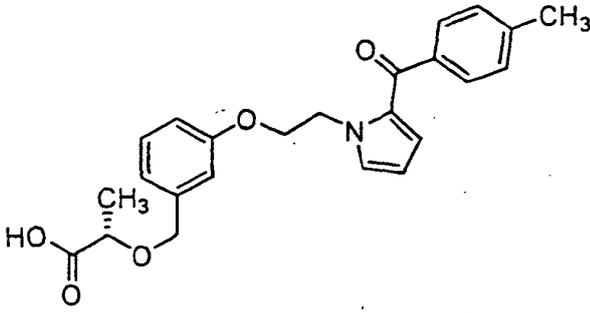
| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 50 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,01 min, <i>m/z</i> 418 (M+1) |

Tabla 14

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|------------|--|
| 51 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,57 min, <i>m/z</i> 404 (M+1) |
| 52 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 3,95 min, <i>m/z</i> 407 (M+1) |
| 53 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,49 min, <i>m/z</i> 433 (M+1) |
| 54 | | CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,09 min, <i>m/z</i> 460(M+1) |

5 Los compuestos de los Ejemplos 55-64 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 13.

(Continuación)

| Ej. n.º | Estructura | Datos de RMN de ¹ H, datos de CL-EM |
|---------|---|---|
| 66 |  | RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,26-7,25 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H, J = 2,4; 1,7 Hz), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H, J = 7,5; 1,8 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,18 (dd, 1H, J = 4,0; 2,4 Hz), 4,77 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,07 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,47 (d, 3H, J = 6,9 Hz), CL-EM (procedimiento B): T.R. = 4,30 min, m/z 408 (M+1) |

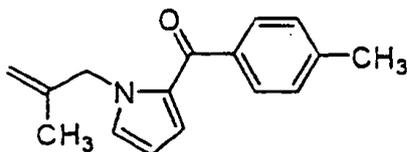
Ejemplo 67 (Ejemplo de referencia)

5 Ácido 2-metil-2-[(4-((1E)-2-metil-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il}bencil)oxi]propiónico

Ejemplo 67-1

(4-Metilfenil)[1-(2-metilprop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il]metanona

10

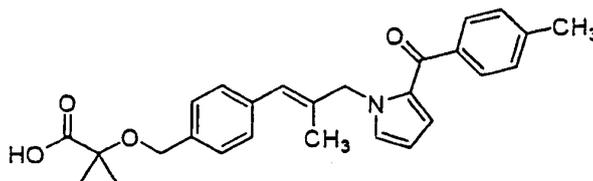


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 -3.

15 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,19 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 4,98 (s, 2 H), 4,83 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,42 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H).

Ejemplo 67-2

20 Ácido 2-metil-2-[(4-((1E)-2-metil-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il}bencil)oxi]propiónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1A y 1B.

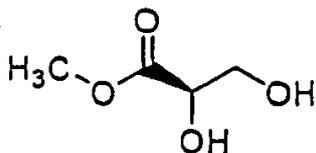
25 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 2,5; 1,7 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 4,0; 1,7 Hz), 6,22 (dd, 1H, J = 4,0; 2,5 Hz), 6,14 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo 68 (Ejemplo de referencia)

30 Ácido (2R)-3-hidroxi-2-[(4-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il}bencil)oxi]propiónico

Ejemplo 68-1

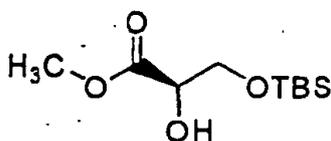
(2*R*)-2,3-dihidroxiopropionato de metilo



- 5 Se disolvió α,β -isopropiliden-L-glicerato (1 g, 6,24 mmol) en ácido acético (14 ml) y agua (6 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se sometió el residuo resultante a una destilación azeotrópica con tolueno tres veces, dando el compuesto del título (610,6 mg, 81%).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,29 (dd, 1H, J = 3,8; 3,3 Hz), 3,91 (dd, 1H, J = 11,7; 3,3 Hz), 3,85 (dd, 1H, J = 11,7; 3,8 Hz), 3,84 (s, 3H).

10 Ejemplo 68-2

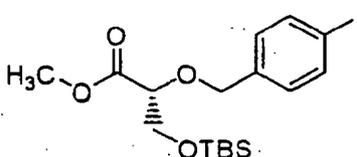
(2*R*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropionato de metilo



- 15 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 68-1 (308 mg, 2,57 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y se añadieron trietilamina (704 mg, 6,95 mmol), 4-dimetilaminopiridina (33 mg, 0,27 mmol) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (524 mg, 3,48 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y a esto, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (356 mg, 57 %).
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,22 (ddd, 1H, J = 8,1; 3,1; 3,1 Hz), 3,93 (dd, 1H, J = 10,4; 3,1 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 10,4; 3,1 Hz), 3,79 (s, 3 H), 3,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

25 Ejemplo 68-3

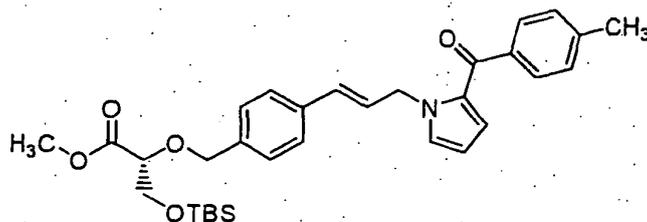
(2*R*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(4-yodobencil)oxi]propionato de metilo



- 30 Con el compuesto del Ejemplo 68-2, se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de referencia 42.
CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 4,74 min, m/z 451 ($M+1$).

Ejemplo 68-4

- 35 (2*R*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(4-((1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo

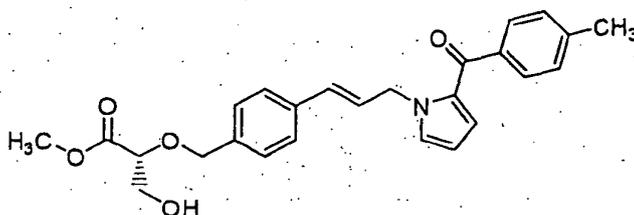


Con el compuesto del Ejemplo 68-3, se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de referencia 1A.

5 CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 4,97 min, m/z 548 (M+1).

Ejemplo 68-5

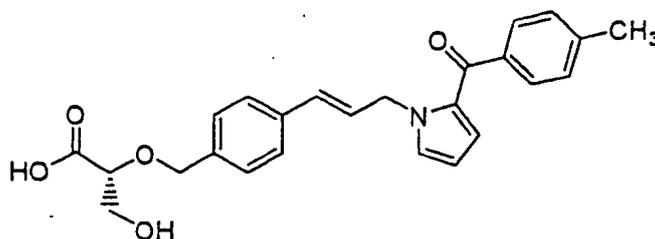
10 (2*R*)-3-hidroxi-2-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propionato de metilo



Se disolvió el compuesto del Ejemplo 68-4 (260 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) y se añadió fluoruro de *n*-tetrabutilamonio (1 mol/litro en THF) (1,5 ml, 0,72 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Bajo enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla durante una hora, y se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título. CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,99 min, m/z 434 (M+1).

Ejemplo 68-6

20 Ácido (2*R*)-3-hidroxi-2-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propiónico



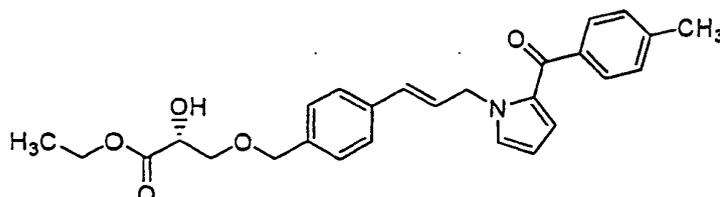
Con el compuesto del Ejemplo 68-5, se sintetizó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 1B. CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,84 min, m/z 420 (M+1).

25 Ejemplo 69 (Ejemplo de referencia)

Ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propiónico

30 Ejemplo 69-1

Ácido etil-(2*R*)-2-hidroxi-3-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-1-il]]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propiónico

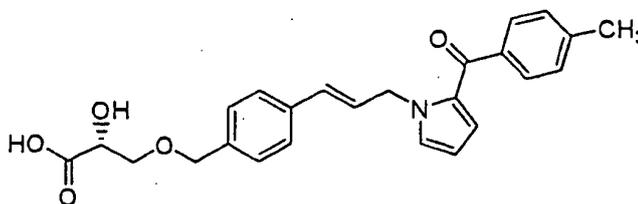


Al compuesto del Ejemplo de referencia 33 (36 mg, 0,11 mmol) y (*R*)-(+)-etilglicidato (25 mg, 0,22 mmol), se añadió perclorato de litio (14 mg, 0,13 mmol), y se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió agua a ésta. Se extrajo la mezcla con dietiléter, y se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,97 min, *m/z* 448 (M+1).

Ejemplo 69-2

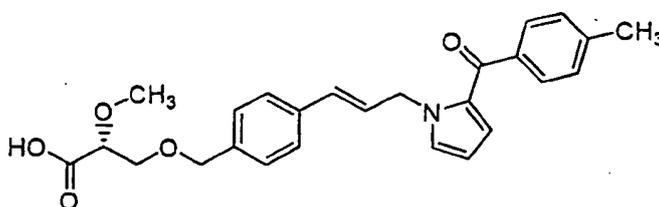
Ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propiónico



Con el compuesto del Ejemplo 69-1, se obtuvo el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 1B. CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,76 min, *m/z* 420 (M+1).

Ejemplo 70 (Ejemplo de referencia)

Ácido (2*R*)-2-metoxi-3-[(4-[(1*E*)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1*H*-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il]bencil)oxi]propiónico



Se disolvió el compuesto del Ejemplo 69-2 (24 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) y se añadió hidruro de sodio (5 mg, 0,11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, y se añadió yoduro de metilo (15 mg, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió una solución acuosa de bisulfato de potasio al 5% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, dando el compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento B): T.R. = 3,78 min, *m/z* 434 (M+1).

Ejemplo 71

Evaluación de la actividad agonista hacia PPAR α o PPAR γ

Construcción del plásmido indicador

Se realizó mediante la inserción de un fragmento génico codificante del dominio de unión a ligandos del PPAR humano (incluyendo los residuos de aminoácido 167-468) o un fragmento génico codificante del dominio de unión a ligandos del PPAR γ humano (incluyendo los residuos de aminoácido 204-505) en un sitio de multiclonación del vector

de expresión pM que contiene el dominio de unión a ADN de la proteína GAL4 de levadura (Clontech), un plásmido vectorial que expresa una proteína fusionada del dominio de unión a ADN de la proteína GAL4 y el dominio de unión a ligandos de PPAR α o PPAR γ .

5 Como plásmido indicador, se usó el vector pGL3-Basic que contenía el gen de la luciferasa de luciérnaga (Promega Corporation), en el que se insertaron la secuencia UAS sensible a Gal4 y el promotor de globulina β de conejo.

Para modificar la eficiencia de la transformación genética, se usó un plásmido que contenía el gen lacZ, p β gal control (Clontech).

10

Ensayo de la luciferasa

Se cultivaron células COS-1 en medio de Eagles modificado por Dulbecco (DMEM) libre de rojo fenol (Gibco) complementado con suero bovino fetal sin carbón activo al 5%/dextrano a 37°C con dióxido de carbono al 5%. Se emplantaron las células COS-1 a una concentración de 5×10^4 células/pocillo en una placa de 24 pocillos y se incubó la placa durante una noche. Se sustituyó el medio con un medio recién preparado complementado con suero bovino fetal tratado con carbón activo al 5%/dextrano. Después, se transfirieron las células con lipofectAMINE más reactivo (Gibco) con plásmido GAL4-plásmido que expresa PPAR α - o γ (5 ng), el plásmido indicador (50 ng), control de p β gal (350 ng) por pocillo. Tras incubación durante 4 horas, se sustituyó el medio con un medio recién preparado complementado con suero bovino fetal tratado con carbón activo al 5%/dextrano. Luego, se añadió a esto el compuesto de la presente invención en una cantidad que permitiera una concentración final fue de 1 μ M o 10 μ M. Tras el cultivo durante 24 horas, se lisaron las células con una solución de lisis celular acompañada con el sistema de análisis de la luciferasa (Promega Corporation). Se midió la actividad de la luciferasa con un luminómetro usando el reactivo para medir la luciferasa que también venía incluido en dicho sistema. Se midió la actividad de la β -galactosidasa usando un sistema de análisis enzimático de la β -galactosidasa (Promega Corporation) para corregir la eficiencia de la transfección genérica.

15

20

25

La actividad agonista hacia PPAR α o PPAR γ se expresó como una actividad relativa considerando como 1 la actividad de la luciferasa del pocillo al que se añadió el vehículo (DMSO). En la siguiente Tabla 8, se muestra la actividad agonista hacia PPAR α o PPAR γ a cada 10 μ M.

30

Tabla 18

| Comp. de prueba (Ejemplo N.º) | Actividad agonista hacia PPAR α (10 μ M) | Actividad agonista hacia PPAR γ (10 μ M) | Comp. de prueba (Ejemplo N.º) | Actividad agonista hacia PPAR α (10 μ M) | Actividad agonista hacia PPAR γ (10 μ M) |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|---|
| 1B | 8,0 | 4,7 | 5B | 11,6 | 5,4 |
| 2B | 7,8 | 5,6 | 6B | 10,1 | 5,5 |
| 3B | 12,6 | 7,5 | 7B | 10,8 | 2,9 |
| 4B | 12,6 | 3,4 | 9B | 8,6 | 5,3 |
| 27 | 16,2 | 9,9 | 29 | 12,5 | 7,3 |
| 38 | 11,6 | 4,7 | 51 | 17,7 | 8,9 |

Ejemplo 72

35 Se disolvieron o suspendieron los compuestos de análisis revelados en los Ejemplos en una solución de carbometilcelulosa al 0,5% y se administraron oralmente a ratones db/db macho (de 7 a 8 semanas de vida) a una dosis final de 30 mg/kg una vez al día durante 2 semanas. El último día, se extrajo sangre de la vena de la cola e inmediatamente después, se añadió ácido perclórico para eliminar las proteínas y se midió el nivel de glucosa en sangre mediante el Test de Glucosa CII de Wako (Wako Pure Industries, Ltd.). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 19.

40

Además, se calculó la actividad hipoglucémica mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Actividad hipoglucémica (\%)} = \frac{\text{Nivel de glucosa en sangre en vehículo (último día)} - \text{Nivel de glucosa en sangre en grupo tratado con compuesto de prueba (último día)}}{\text{Nivel de glucosa en sangre en vehículo (último día)}} \times 100$$

45

Tabla 19

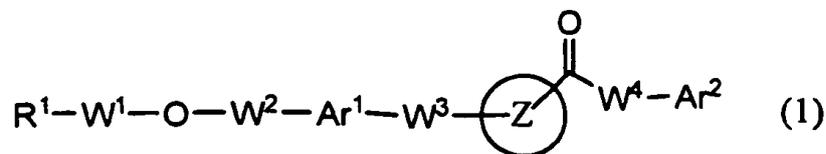
| Comp. de prueba (Ejemplo N.º) | Actividad hipoglucémica (%) |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Ejemplo 1B | 21,2 |
| Ejemplo 3B | 17,8 |
| Ejemplo 6B | 63,3 |
| Ejemplo 11 | 64,4 |
| Ejemplo 27 | 51,0 |
| Ejemplo 29 | 43,0 |
| Ejemplo 38 | 18,2 |

Los nuevos derivados de heteroarilo (1) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como agente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus o como regulador de la glucosa en sangre.

5

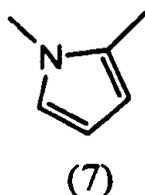
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de heteroarilo de fórmula (1):



5

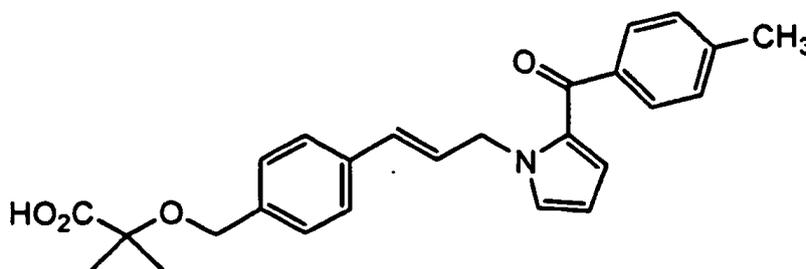
en la que el anillo Z es un grupo de fórmula (7):



- 10 R^1 es un grupo carboxilo;
 W^1 es metileno o un metileno sustituido con 1 a 2 alquilos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono;
 W^2 es metileno;
 Ar^1 es 1,3- o 1,4-fenileno;
 W^3 es propenileno o propileno;
 15 W^4 es un enlace sencillo, $-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-W^6$ -, un alquileo C_1-C_{10} de cadena lineal o cadena ramificada, un alquileo C_3-C_{10} que tiene una estructura cíclica, o un alquenileno C_2-C_8 , en el que cada R^{10} es un átomo de hidrógeno; un alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal; o un alquilo C_3-C_{10} que tiene una estructura cíclica; y en el que W^6 es un alquileo C_1-C_{10} de cadena lineal o cadena ramificada o un alquileo C_3-C_{10} que tiene una estructura cíclica;
 20 Ar^2 es fenilo o un fenilo sustituido con un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un alcoxilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El derivado de heteroarilo según la reivindicación 1, que es un compuesto de la siguiente fórmula:

25



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de heteroarilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según lo establecido en la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30