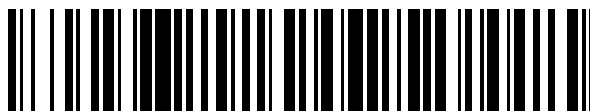


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 194**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/325** (2006.01)

**C07D 207/333** (2006.01)

**C07D 207/335** (2006.01)

**C07D 207/34** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2001 E 01921764 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 1250323**

54 Título: **Compuestos que tienen actividades hipolipidémica e hipocolesterolémica, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**19.01.2000 IN 5700**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.03.2014**

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
ZYDUS TOWER, SATELLITE CROSS ROADS,  
GANDHINAGAR-SARKHEJ HIGHWAY  
AHMEDEBAD 380 015, GUJARAT, IN**

72 Inventor/es:

**LOHRAY, BRAJ;  
LOHRAY, VIDYA y  
BAROT, VIJAY, KUMAR, G.**

74 Agente/Representante:

**DE PABLOS RIBA, Julio**

ES 2 449 194 T3

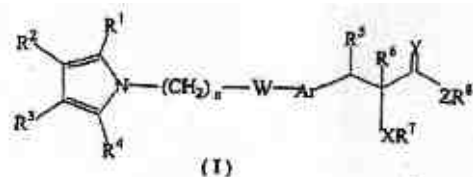
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Compuestos que tienen actividades hipolipidémica e hipocolesterolémica, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, a sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y a las composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



10 Más en particular, la presente invención se refiere a nuevos ácidos propanoicos  $\beta$ -aril- $\alpha$ -sustituídos de fórmula general (I), a sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, a las composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen, a su preparación, a las nuevas sustancias intermedias, a su preparación, y al uso de estos compuestos en medicina.

15 La presente invención se refiere también a un proceso de preparación de los nuevos compuestos citados con anterioridad, de sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, las nuevas sustancias intermedias y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

20 Los compuestos de fórmula general (I) rebajan el colesterol total (TC), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos y los ácidos grasos libres, e incrementan las lipoproteínas de alta densidad. Los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento de desórdenes metabólicos clasificados, como el Síndrome X. Las características particulares del Síndrome X incluyen la resistencia inicial a la insulina que conduce a hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia desigual a la glucosa, lo que puede hacer además que avance la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes de Tipo 2), caracterizada por hiperglicemia que puede conducir a complicaciones diabéticas.

25 Los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tales como obesidad, hiperlipidemia, hiperglicemia especialmente diabetes de tipo 2, hipertensión, enfermedades cardiovasculares especialmente aterosclerosis. También, los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades renales que pueden ser asociadas a diabetes de tipo 2, como por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, y enfermedades renales de fase final, para la prevención o el retardo de la progresión de microalbuminuria en albuminuria. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de la psoriasis, el síndrome de ovario policístico, la osteoporosis, la inflamación y las enfermedades inflamatorias del intestino, la arterioesclerosis, el xantoma, la distrofia miotónica, pancreática, desórdenes debidos a activación de células endoteliales e hiperlipidemia. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad y de la hiperlipidemia. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad en combinación con, o conjuntamente con, uno o más agentes hipoglicémicos, antihiperglicémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos, tal como las estatinas, las glitazonas, las sulfonil ureas, los derivados de ácido fibríco, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa o los antioxidantes.

40 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula general (I) que tienen utilidad como agentes hipocolesterolémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos, antiobesidad y antihiperglicémicos; a métodos para su preparación y a métodos para su uso, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

45 La hiperlipidemia ha sido reconocida como el riesgo principal en la provocación de enfermedades cardiovasculares debidas a aterosclerosis. La aterosclerosis y otras enfermedades vasculares periféricas afectan a la calidad de vida de una gran parte de la población del mundo. Durante el tratamiento, se pone gran énfasis en rebajar el colesterol elevado del plasma, la lipoproteína de baja densidad y los triglicéridos del plasma como una etapa importante para evitar la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares. Los detalles de la etiología en la aterosclerosis y en las enfermedades de las arterias coronarias han sido discutidos por Ross y Glomset [New Engl. J. Med. 295, 369 – 377 (1976)]. El colesterol del plasma se esterifica generalmente con varias lipoproteínas del

suero y numerosos estudios sugieren una relación inversa entre la concentración de colesterol HDL en el suero y la enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios han indicado un riesgo incrementado de ocurrencia de enfermedades coronarias debido a niveles elevados de colesterol LDL y VLDL [Styampfer et al., N. Engl. J. Med. 325, 373-381 (1991)]. En otros estudios se han ilustrado los efectos protectores de HDL contra el avance de la aterosclerosis. Así, el HDL es un factor crucial en el tratamiento de enfermedades con niveles incrementados de colesterol [Miller et al. Br. Med. J. 282, 1741-1744 (1981)]; Picardo et al., Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1986); Macikinnon et al., J. Biol. Chem. 261, 2548-2552 (1986)].

La diabetes afecta a una gran parte de la población y esta condición está asociada a una cantidad de otras complicaciones. Normalmente, la enfermedad se asocia a otras condiciones de enfermedad tal como la obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y angina. Se ha reconocido el hecho de que un tratamiento inapropiado puede agravar la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, conduciendo a diabetes franca. En la actualidad, las sulfonamidas y las biguanidas junto con la insulina, son agentes optativos en el tratamiento de la diabetes. Las limitaciones a esta terapia incluyen la hipoglicemia suave a severa, que puede conducir al coma o en algunos casos llevar a la muerte, lo que se debe principalmente a un control glicémico insatisfactorio. Recientemente, la clase de medicamentos de las tiazolidinodionas que tienen acción de sensibilización a la insulina, están siendo usados en combinación con otros agentes anti-diabéticos que incluyen troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Éstos son útiles en el tratamiento de la diabetes, y afectan al metabolismo lípido. Los pacientes con resistencia a la insulina y con diabetes de tipo 2 han alcanzado con frecuencia concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas en HDL y por lo tanto, tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha informado que las tiazolidinodionas tienen un potencial para inducir tumor y causar disfunción hepática, lo que puede conducir a un fallo del hígado. En la actualidad, existe una necesidad de un medicamento seguro y eficaz, para tratar la resistencia a la insulina, la diabetes y la hiperlipidemia.

La obesidad es otro problema importante de la salud que está asociado a la morbilidad y la mortalidad. Ésta es un desorden metabólico, en el que un exceso de grasa se acumula en el cuerpo. Aunque la etiología de la obesidad no está clara, la característica general incluye un exceso en la ingesta de las calorías que se consumen. Diversas terapias tales como la dieta, el ejercicio, la supresión del apetito, la inhibición de la absorción de grasa, etc., han sido utilizadas para combatir la obesidad. Sin embargo, la necesidad de terapias más eficientes para tratar esta anomalía está relacionada de manera muy cercana con enfermedades graves tales como la enfermedad coronaria, el derrame cerebral, la diabetes, la gota, la osteoartritis, la hiperlipidemia y la fertilidad reducida. También conduce a problemas sociales y psicológicos.

El Receptor Activado Proliferador de Peroxisoma (PPAR) es un miembro de la familia del receptor de la hormona esteroide / retinoide / tiroide. El PPAR $\alpha$ , el PPAR $\gamma$  y el PPAR $\delta$  han sido identificados como subtipos de PPARs. Se ha encontrado que la activación de PPAR $\gamma$  juega un papel fundamental en la iniciación y la regulación de la diferenciación de adipocito [Endocrinología 135, 798-800 (1994) y homeostasis de energía [Célula, 83, 803-812 (1995)]. Durante la diferenciación de adipocito, se inducen varias proteínas altamente especializadas, las cuales están siendo involucradas en el almacenamiento y el metabolismo de lípidos. Sin embargo, la conexión exacta de la activación del PPAR $\gamma$  respecto a los cambios en el metabolismo de la glucosa y la reducción en la resistencia a la insulina en el músculo, no está clara. El PPAR $\alpha$  está involucrado en la estimulación de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos [Tendencias Endocrinas, Metabolismo, 4, 291-296 (1993)] que da como resultado la reducción del ácido graso libre que circula en el plasma [Current Biol. 5, 618-621, 1995]. Recientemente, se ha implicado el papel del PPAR $\gamma$  en la diferenciación terminal de precursores de adipocito en relación con el tratamiento del cáncer. [Célula, 79, 1147-1156 (1994); Célula, 79, 377-389 (1996)]; Célula Molecular, 465-470 (1998); Carcinogénesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 237-241 (1997); Investigación del Cáncer, 58, 3344-3352, (1998)]. Puesto que el PPAR $\gamma$  es expresado en determinadas células de forma sistemática, los agonistas del PPAR $\gamma$  podrían conducir a quimioterapia no tóxica.

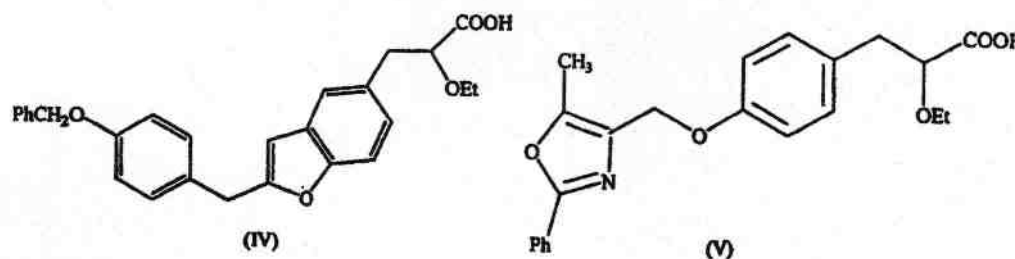
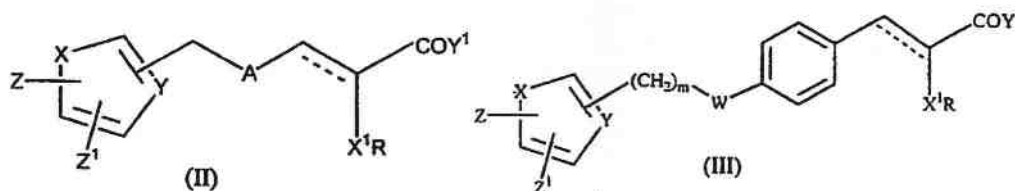
La leptina es una proteína que cuando se enlaza con receptores de leptina, se involucra en el envío de una señal de saciedad al hipotálamo. La resistencia a la leptina podría conducir por lo tanto a una ingesta excesiva de alimento, a un gasto reducido de energía, a obesidad, a tolerancia alterada a la glucosa y a diabetes. Se ha informado que los sensibilizadores de la insulina rebajan la concentración de leptina del plasma [Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 5793-5796 (1996): WO 98/02159].

Se ha encontrado que los agonistas del PPAR  $\alpha$  son útiles en el tratamiento de la obesidad (WO 97/36579). Los agonistas del PPAR dual  $\alpha$  y  $\gamma$  han sido sugeridos como útiles frente al Síndrome X (WO 97/25042). Los agonistas del PPAR $\gamma$  y los inhibidores de HMG-CoA reductasa han presentado sinergismo y han indicado la utilidad de la combinación en el tratamiento de aterosclerosis y de xantoma (EP 0 753 298).

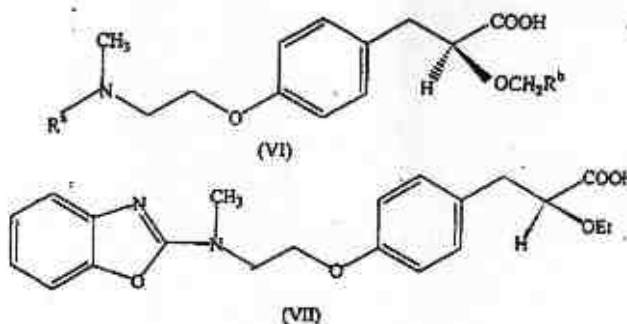
Se ha informado de un número de compuestos que son útiles en el tratamiento de la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia y la hiperglicemia [documentos US 5.306.726, US 5.985.884, US 6.054.453, EP 90 3343; publicaciones PCT núms. WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451].

Se ha informado sobre unos pocos ácidos β-aryl-α-hidroxi-propanoicos, sus derivados y sus análogos, que son útiles en el tratamiento de hiperglicemia y de hipercolesterolemia. Algunos de esos compuestos descritos en la técnica anterior se exponen a continuación:

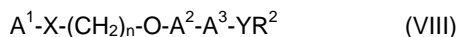
- 5 1. Las Patentes U.S. 5.306.726 y WO 91/19702 divulgan varios derivados del ácido 3-aryl-2-hidroxi-propiónico de fórmula general (II) y (III), como agentes hipolipidémicos e hipoglicémicos. Ejemplos de estos compuestos se muestran en las fórmulas (IV) y (V).



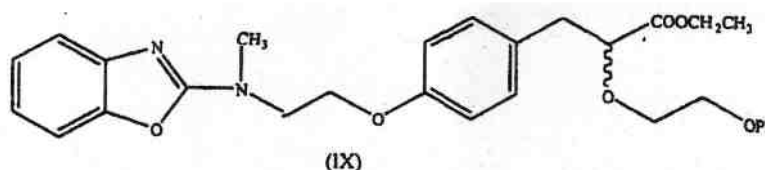
- 10 2. Las solicitudes de Patentes internacionales WO 95/03038 y WO 96/04260 divulgan compuestos de fórmula (VI) en los que, R<sup>a</sup> representa 2-benzoxazolil o 2-piridil, y R<sup>b</sup> representa CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>. Un ejemplo típico es el ácido (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoxazolil) N-metilamino] etoxi] fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) propanoico (VII).



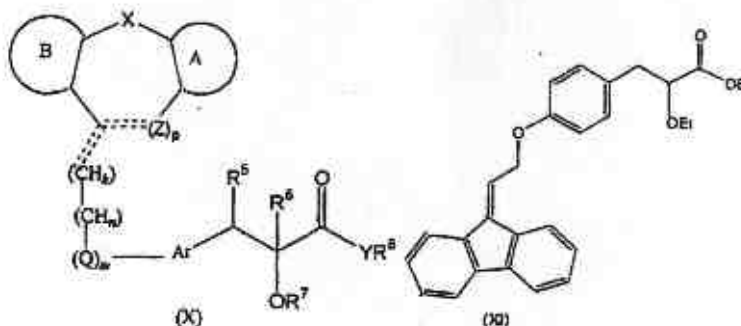
- 15 3. Las solicitudes de Patentes internacionales WO 94/13650 y WO 94/01420 y WO 95/177394 divulgan los compuestos de fórmula general (VIII) en la que,



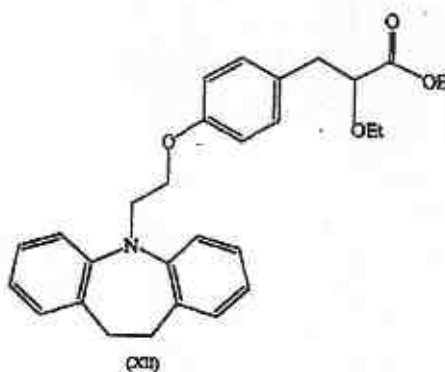
- 20 A<sup>1</sup> representa una porción de heterociclo aromático, A<sup>2</sup> representa anillo benzénico sustituido, y A<sup>3</sup> representa una porción de fórmula (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH-(OR<sup>1</sup>), en la que R<sup>1</sup> representa grupos alquil, m es un número entero entre 1-5; X representa N sustituido o no sustituido; Y representa C=O o C=S, R<sup>2</sup> representa OR<sup>3</sup> donde R<sup>3</sup> puede ser un grupo hidrógeno, alquil, aralquil o aril, y n es un número entero entre 2-6. Un ejemplo de estos compuestos se muestra en la fórmula (IX).



4. Las solicitudes de Patentes internacionales WO 00/23.445, WO 00/23.417 y WO 00/23.451 divulgan compuestos cíclicos de fórmula (X) usados en el tratamiento de la diabetes y la obesidad. Un ejemplo típico de estos compuestos se muestra en las fórmulas (XI) y (XII).

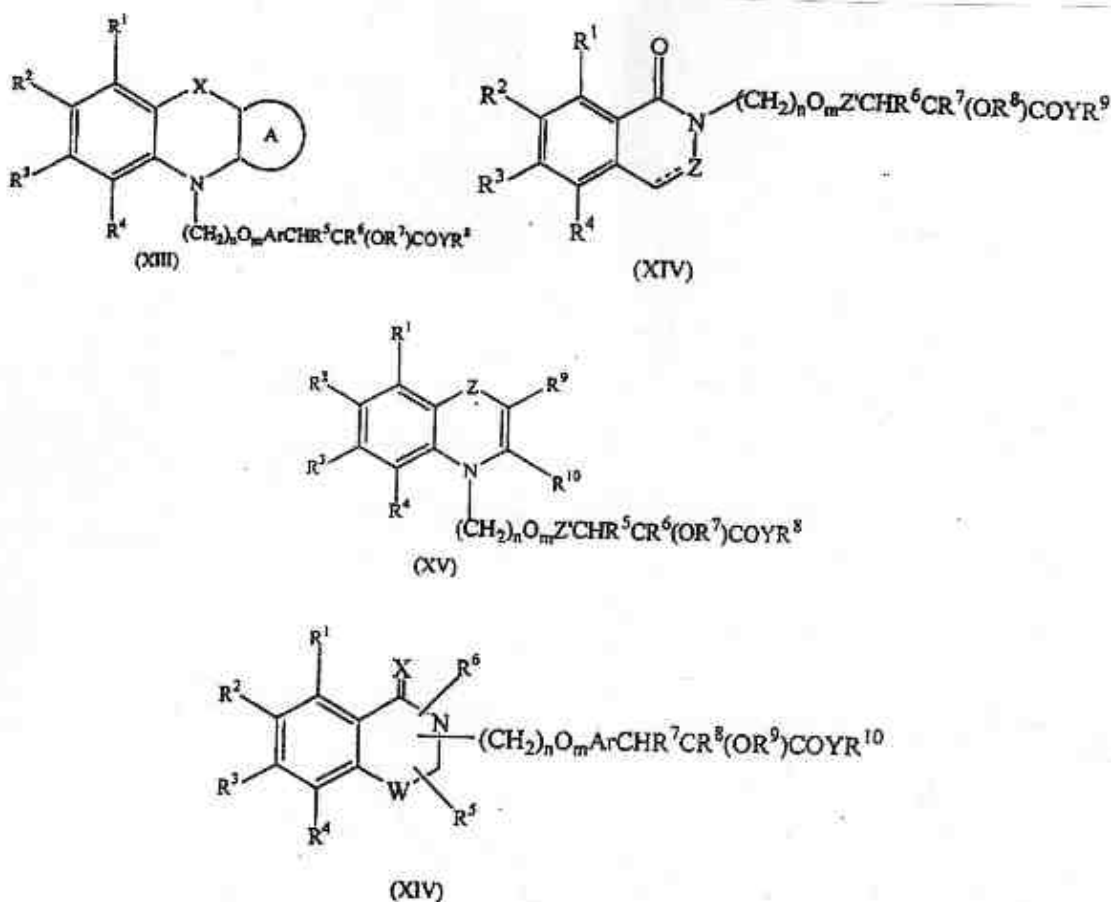


5



10

5. Los documentos WO 00/540.414, WO 99/16.758, WO 99/19313 informan sobre compuestos de fórmula general (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) que reducen la glucosa, el colesterol y los triglicéridos.



### Sumario de la invención

- 5 El objetivo de la presente invención consiste en desarrollar nuevos compuestos representados por la fórmula general (I) que tengan utilidad como agentes hipocolesterolémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos y antihiperlipidémicos, que puedan tener un efecto adicional de reducción del peso corporal y un efecto beneficioso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades causadas por hiperlipidemia, enfermedades de las arterias coronarias, enfermedades clasificadas bajo síndrome X y aterosclerosis.
- 10 El objetivo principal de la presente invención consiste en proporcionar nuevos ácidos  $\beta$ -aril- $\alpha$ -sustituidos propanoicos representados por la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas.
- 15 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevos ácidos  $\beta$ -aril- $\alpha$ -sustituidos propanoicos representados por la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas que tienen actividades potenciadas, sin efectos tóxicos o con un efecto tóxico reducido.
- 20 Otro objetivo más de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para la preparación de nuevos ácidos  $\beta$ -aril- $\alpha$ -sustituidos propanoicos representados por la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 25 Incluso otro objetivo más de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables o sus mezclas en combinación con portadores adecuados, solventes, diluyentes y otros medios normalmente empleados en la preparación de tales composiciones.
- Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar nuevas sustancias intermedias y un proceso

para su preparación.

### Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a un compuesto según se describe en la reivindicación 1. Otras características y realizaciones ventajosas se describen en las reivindicaciones 2 a 11.

- 5 Grupos adecuados representados por  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser seleccionados a partir de hidrógeno, átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; perhaloalquil, en particular perhalo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil tal como fluorometil, difluorometil, trifluorometil, trifluoroetil, fluoroetil, difluoroetil; grupos hidroxilo, tio, amino, nitro, ciano, formil, amidino, guanidino; grupo ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alquil sustituido o no sustituido, especialmente el grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil lineal o ramificado, tal como metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *iso*-butil, *t*-butil, *n*-pentil, hexil, *iso*-hexil, heptil, octil; grupo ciclo ( $C_3$ - $C_7$ ) alquil tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, pudiendo el grupo cicloalquil estar sustituido; grupo ciclo ( $C_3$ - $C_7$ ) alquenal tal como ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil, cicloheptadienil, cicloheptatrienil, pudiendo el grupo cicloalquenal estar sustituido; ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alcoxi, especialmente el grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alcoxi tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, *iso*-propiloxi, que puede estar sustituido; grupo ciclo ( $C_3$ - $C_7$ ) alcoxi tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, pudiendo el grupo cicloalcoxi estar sustituido; grupo aril tal como fenil o naftil, pudiendo el grupo aril estar sustituido; grupo ariloxi tal como fenoxi, naftiloxi, pudiendo el grupo ariloxi estar sustituido; grupo aralquil tal como benzil, fenil,  $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$ , naftilmetil, pudiendo el grupo aralquil estar sustituido y siendo el grupo aralquil sustituido un grupo tal como  $CH_3C_6H_4CH_2$ ,  $HAL-C_6H_4CH_2$ ,  $CH_3OC_6H_4CH_2$ ,  $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ ; grupo aralcoxi tal como benziloxi, feniloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi, pudiendo el grupo aralcoxi estar sustituido; grupos heterociclicil tal como aziridinil, pirrolidinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pudiendo el grupo heterociclicil estar sustituido; grupo heteroaril tal como piridil, tienil, furil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, inidazolil, oxadiazolil, tetrazolil, benzopirranil, benzofuranil, pudiendo el grupo heteroaril estar sustituido; heterociclo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil, tal como pirrolidinoalquil, piperidinilalquil, morfolinoalquil, tiomorfolinoalquil, oxazolinoalquil, pudiendo el grupo heterociclo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil estar sustituido; grupo heteroalquil tal como furanometil, piperidinometil, oxazolmetil, oxazoletil, pudiendo el grupo heteroaralquil estar sustituido; heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloalcoxi, heterociclicilalcoxi, en donde las porciones heteroaril, heteroaralquil, heterocicloalquil y heterociclicilalquil son según se han definido anteriormente y pueden estar sustituidas; grupo acil tal como acetil, propionil o benzoil, pudiendo el grupo acil estar sustituido; grupo aciloxi tal como MeCOO, EtCOO que puede estar opcionalmente sustituido; grupos acilamino tal como  $CH_3CONH$ ,  $C_2H_5CONH$ ,  $C_3H_7CONH$ ,  $C_6H_5CONH$  que puede estar sustituido; grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) monoalquilamino tal como  $CH_3NH$ ,  $C_2H_5NH$ ,  $C_3H_7NH$ ,  $C_6H_5NH$ ,  $C_6H_{13}NH$ , que puede estar sustituido; grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) monoalquilamino tal como  $CH_3NH$ ,  $C_2H_5NH$ ,  $C_3H_7NH$ ,  $C_6H_5NH$ ,  $C_6H_{13}NH$ , que puede estar sustituido; grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) dialquilamino tal como  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_3(C_2H_5)N$ , que puede estar sustituido; grupo arilamino tal como  $C_6H_5HN$ ,  $CH_3(C_6H_5)N$ ,  $C_6H_4(CH_3)NH$ ,  $NHC_6H_4-Hal$ , que puede estar sustituido; grupo aralquilamino tal como  $C_6H_5CH_2NH$ ,  $CH_3(C_6H_5)N$ ,  $C_6H_4(CH_3)NH$ ,  $NHC_6H_4-Hal$  que puede estar sustituido; grupo aralquilamino tal como  $C_6H_5CH_2NH$ ,  $C_6H_5CH_2CH_2NH$ ,  $C_6H_5CH_2NCH_3$ , que puede estar sustituido; hidroxilo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil que puede estar sustituido; amino ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil que puede estar sustituido; mono ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilamino ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil, grupo di( $C_1$ - $C_6$ ) alquilamino ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil que puede estar sustituido; grupo alcoxialquil tal como  $C_6H_5OCH_2$ ,  $C_6H_5OCH_2CH_2$ , naftilometil, que puede estar sustituido; grupo aralcoxialquil tal como  $C_6H_5CH_2OCH_2$ ,  $C_6H_5OCH_2CH_2$ , que puede estar sustituido; ( $C_1$ - $C_6$ ) alquiltio, tio ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil que puede estar sustituido; grupo alcoxycarbonilamino tal como  $C_2H_5OCONH$ ,  $CH_3OCONH$  que puede estar sustituido; grupo arilocarbonilamino tal como  $C_6H_5OCONH$ ,  $C_6H_5OCONCH_3$ ,  $C_6H_5OCONC_2H_5$ ,  $C_6H_4CH_3OCONH$ ,  $C_6H_4(OCH_3)OCONH$  que puede estar sustituido; grupo aralcoxycarbonilamino tal como  $C_6H_5CH_2OCONH$ ,  $C_6H_5CH_2CH_2OCONH$ ,  $C_6H_5CH_2OCON(CH_3)$ ,  $C_6H_5CH_2OCON(C_2H_5)$ ,  $C_6H_4CH_3CH_2OCONH$ ,  $C_6H_4OCH_3CH_2OCONH$ , que puede estar sustituido; grupo aminocarbonilamino; grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilaminocarbonilamino, grupo di( $C_1$ - $C_6$ ) alquilaminocarbonilamino, grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilamidino, grupos ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilaminocarbonilamino, di( $C_1$ - $C_6$ ) alquilaminocarbonilamino, grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilamidino, grupos ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilguanidino, di( $C_1$ - $C_6$ ) alquilguanidino, grupos hidrazino e hidroxilamino; ácido carboxílico o sus derivados tal como amidas, como  $CONH_2$ , alquilaminocarbonil como  $MeNHCO$ ,  $Me_2NCO$ ,  $EtNHCO$ ,  $Et_2NCO$ , arilaminocarbonil como  $PhNHCO$ ,  $Naft-NHCO$ , aralquilaminocarbonil tal como  $PhCH_2NHCO$ ,  $PhCH_2CH_2NHCO$ , grupos heteroarilaminocarbonil y heteroaralquilamino carbonil donde los grupos heteroaril son como se ha definido en lo que antecede, heterociclicilaminocarbonil donde el grupo heterociclicil es como se ha definido en lo que antecede; derivados del ácido carboxílico tal como ésteres, en donde las porciones éster son alcoxycarbonil tal como metoxycarbonil o etoxycarbonil, que pueden estar sustituidos; grupo ariloxycarbonil tal como fenoxycarbonil sustituido o no sustituido, naftiloxycarbonil; grupo aralcoxycarbonil tal como benziloxycarbonil, feniloxycarbonil, naftilmetoxycarbonil, heteroariloxycarbonil, heteroaralcoxycarbonil, en donde el grupo heteroaril es según se ha definido con anterioridad, heterociclocarbonil donde heterociclo es según se ha definido con anterioridad y estos derivados de ácido carboxílico pueden estar sustituidos; ácido sulfónico o sus derivados tal como  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHMe$ ,  $SO_2NMe_2$ ,  $SO_2NHCF_3$ ,  $SO_2NHCO$ , ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil,  $SO_2NHCO$  aril donde el grupo aril es según se ha definido en lo que antecede y los derivados de ácido sulfónico pueden estar sustituidos; ácido fosfónico y sus derivados tal como  $P(O)(OH)_2$ ,  $P(O)(O C_1-C_6 alquil)_2$ ,  $P(O)(O aril)_2$ .
- 60 Cuando los grupos representados por  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son sustituidos, los sustituyentes se eligen a partir de grupos halógeno, hidroxilo, nitro o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados a partir de grupos alquil, cicloalquil, alcoxi, cicloalcoxi, aril, aralquil, aralcoxialquil, heterociclicil, heteroaril, heteroaralquil, acil, aciloxi, hidroxialquil, amino,

acilamino, arilamino, aminoalquil, ariloxi, aralcoxi, alquilamino, alcoxialquil, alquiltio, tioalquil, ácido carboxílico o sus derivados, o ácido sulfónico o sus derivados o ácido fosfórico o sus derivados.

Con preferencia, los sustituyentes sobre el pirrol, principalmente  $R^1$  a  $R^4$  representan átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo; grupo hidroxilo, grupos opcionalmente halogenados seleccionados a partir de grupo alquil tal como metil, etil, *n*-propil, isopropil o *n*-butil; grupo cicloalquil tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, que puede estar sustituido; grupo aril tal como fenil que puede estar sustituido; grupo aralquil tal como benzil que puede estar sustituido; grupos ( $C_1$ - $C_3$ ) alcoxi, benziloxi, acil o aciloxi; heteroaril tal como tienil, pirrolil, furil, piridil, pirimidil, imidazolil, indolil, oxazolil, grupos que pueden estar sustituidos; ácido carboxílico y sus derivados.

Estructuras cíclicas adecuadas formadas por los dos grupos adyacentes  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos, contienen 5 a 6 átomos en anillo que pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre, y que opcionalmente contienen uno o más dobles enlaces. La estructura cíclica puede ser opcionalmente fenil sustituido, piridil, furanil, tiernil, pirrolil, imidazolil, pirimidinil, pirazonil. Sustituyentes adecuados en la estructura cíclica formada por  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono adyacentes a las que están unidos incluyen oxo, hidroxilo, átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo; grupos nitro, ciano, amino, formil, ( $C_1$ - $C_3$ ) alquil, ( $C_1$ - $C_3$ ) alcoxi, tioalquil, alquiltio fenil o benzil.

$n$  es un número entero comprendido en la gama de 1-8. Se prefiere que  $n$  esté entre 1 y 4.

Grupos adecuados representados por Ar incluyen grupos sustituidos o no sustituidos elegidos a partir de fenileno divalente, naftileno, piridil, quinolinil, benzofuril, dihidrobenzofuril, benzopirranil, indolil, indolinil, azaindolil, azaindolilil, pirazolil, benzotiazolil, benzoxazolil. Los sustituyentes del grupo representado por Ar pueden ser elegidos a partir de ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil lineal o ramificado sustituido o no sustituido, ( $C_1$ - $C_3$ ) alcoxi, halógeno, haloalquil, haloalcoxi, acil, amino, acilamino, tio o ácidos carboxílico o sulfónico y sus derivados o ácido fosfórico y sus derivados.

Se prefiere que Ar represente grupos fenileno divalente sustituido o no sustituido, naftileno, benzofuril, indolil, indolinil, quinolinil, azaindolil, azaindolilil, benzotiazolil o benzoxazolil.

Se prefiere más que Ar esté representado por fenileno divalente o naftileno, que pueden ser no sustituidos o sustituidos por grupos halógeno, metil, halometil, metoxi o halometoxi.

$R^5$  adecuado incluye hidrógeno, grupos alquil inferiores tal como metil, etil o propil; ( $C_1$ - $C_3$ ) alcoxi, átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; aralquil tal como benzil, fenotil, que pueden ser no sustituidos o sustituidos, o  $R^5$  junto con  $R^6$  representan un enlace.

Cuando  $R^5$  o  $R^6$  representan aralquil sustituido, los sustituyentes preferidos son hidroxilo, halógeno, alquil y alcoxi.

Se prefiere que  $R^5$  o  $R^6$  representen átomo de hidrógeno o  $R^5$  y  $R^6$  representen conjuntamente un enlace.

Grupos adecuados representados por  $R^7$  pueden ser seleccionados a partir de hidrógeno, ( $C_1$ - $C_{16}$ ) alquil sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, con preferencia un grupo ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alquil tal como metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *iso*-butil, pentil, hexil, octil; grupo ( $C_3$ - $C_7$ ) cicloalquil tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pudiendo el grupo cicloalquil estar sustituido; grupo aril tal como fenil, naftil, pudiendo el grupo aril estar sustituido; grupo heteroaril tal como piridil, tienil, furil, pudiendo el grupo heteroaril estar sustituido; grupo heteroaril tal como furanometil, piridenometil, oxazolmetil, oxazoletil, pudiendo el grupo heteroaril estar sustituido; grupo aralquil en el que la porción alquil puede contener átomos  $C_1$ - $C_6$  tales como benzil y fenotil, etc., en donde la porción aril puede estar sustituida; grupo heterociclil tal como aziridinil, pirrolidinil, piperidinil, pudiendo el grupo heterociclil estar sustituido; ( $C_1$ - $C_6$ ) alcoxi, grupo ( $C_1$ - $C_6$ ) alquil tal como metoximetil, etoximetil, metoxietil, etoxipropil, pudiendo el grupo alcoxialquil estar sustituido; grupo ( $C_2$ - $C_{16}$ ) acil sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, tal como acetil, propanoil, butanoil, benzoil, octanoil, decanoil; ( $C_1$ - $C_6$ ) alcoxycarbonil, pudiendo el grupo alquil estar sustituido; ariloxycarbonil tal como fenoxycarbonil, naftiloxycarbonil, pudiendo el grupo aril estar sustituido; ( $C_1$ - $C_6$ ) alquilaminocarbonil, pudiendo el grupo alquil estar sustituido; arilaminocarbonil tal como PhNHCO, o naftilaminocarbonil, pudiendo la porción aril estar sustituida. Los sustituyentes pueden ser seleccionados en el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, o grupos no sustituidos/sustituidos seleccionados a partir de alquil, cicloalquil, alcoxi, cicloalcoxi, aril, aralquil, aralcoxialquil, heterociclil, heteroaril, heteroaralquil, acil, aciloxi, hidroxialquil, amino, acilamino, arilamino, aminoalquil, ariloxi, alcoxycarbonil, alquilamino, alcoxialquil, alquiltio, grupos tioalquil, ácidos carboxílicos o sus derivados, o ácido sulfónico o sus derivados.

Grupos adecuados representados por  $R^6$  pueden ser seleccionados a partir de hidrógeno, ( $C_1$ - $C_{16}$ ) alquil sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, con preferencia grupo ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alquil tal como metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *iso*-butil, pentil, hexil, octil; ( $C_3$ - $C_7$ ) cicloalquil tal como ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, pudiendo el grupo cicloalquil estar sustituido; grupo aril tal como fenil, naftil, pudiendo el grupo aril estar sustituido; grupo heteroaril, tal como piridil, tienil, furil, pudiendo el grupo heteroaril estar sustituido; grupo heteroaralquil, tal como furanometil, piridinometil, oxazolmetil, oxazoletil, pudiendo el grupo heteroaralquil estar sustituido; grupo aralquil tal como benzil y fenotil, pudiendo el grupo aralquil estar sustituido; grupo heterociclil tal como aziridinil, pirrolidinil, piperidinil, pudiendo el grupo heterociclil estar sustituido. Los sustituyentes sobre  $R^6$  pueden ser elegidos a partir de halógeno,



hidroxi, nitro o grupos no sustituidos o sustituidos seleccionados a partir de alquil, cicloalquil, alcoxi, cicloalcoxi, aril, aralquil, aralquilalquil, heterociclicil, heteroaril, heteroaralquil, acil, aciloxi, hidroxialquil, amino, acilamino, arilamino, aminoalquil ariloxi, aralcoxi, alcoxycarbonil, alquilamino, alcoxialquil, alquiltio, grupos tioalquil, ácido carboxílico o sus derivados, o ácido sulfónico o sus derivados.

5 Z representa oxígeno o NR<sup>10</sup>.

Grupos adecuados representados por R<sup>10</sup> pueden ser seleccionados a partir de hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>) alquil sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, con preferencia (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alquil; grupo aril tal como fenil, naftil; grupo aralquil tal como benzil y fenotil; grupo heterociclicil tal como aziridinil, pirrolidinil, piperidinil; grupo heteroaril tal como piridil, tienil, furil; o grupo heteroaralquil tal como furanometil, piridenometil, oxazolmetil, oxazoletil.

10 La estructura cíclica formada por R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono a los que se unen, puede ser una estructura cíclica sustituida o no sustituida de 5 ó 6 miembros, que contenga átomos de carbono que opcionalmente pueden contener uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. La estructura cíclica puede contener uno o más enlaces dobles.

15 Estructuras en anillo adecuadas formadas por R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente, pueden ser seleccionadas a partir de pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, oxazolinil, diazolinil. Sustituyentes adecuados en la estructura cíclica formados por R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tomados conjuntamente pueden ser seleccionados a partir de halógeno, hidroxi, alquil, oxo, aralquil.

Para cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y Ar que puedan ser sustituidos, los sustituyentes son según se han definido a lo largo de la presente descripción.

20 Un n adecuado es un número entero comprendido en la gama de 1 a 6, representando n con preferencia un número entero de 2 a 4.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención se pretende que definan sales de la porción de ácido carboxílico tal como sales de metal alcalino tal como sales de Li, Na y K; sales de metal alcalino térreo tal como sales de Ca y Mg; sales de bases orgánicas tal como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina, trometamina y similares; sales de amonio o de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido que definan sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroxaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenosulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos, cetoglutaratos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros solventes de cristalización tal como alcoholes.

30 Compuestos particularmente útiles conforme a la presente invención incluyen:

(±) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(+) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(-) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(±) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

35 (+) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(-) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(±) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(+) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

(-) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

40 (±) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(+) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(-) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

45 (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

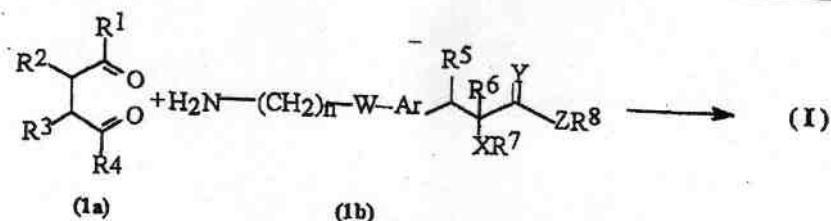
(±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

- (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 5 (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropionato
- (±) Etil 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 10 (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 15 (-) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) ácido 3-(4-{2-(pirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 20 (+) ácido 3-(4-{2-(pirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-(pirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-(4-{2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 25 (+) ácido 3-(4-{2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-(4-{2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 30 (+) ácido 3-(4-{2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 35 (+) ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 40 (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

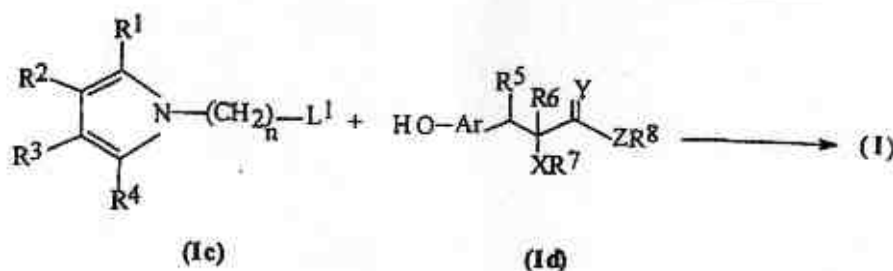
- (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 5      (±) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 10     (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 15     (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi} fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi} fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 20     (-) 3-[4-{2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi} fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo
- 25     (+) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fehnilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofehnil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 30     (±) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 35     (±) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- (-) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de nuevos compuestos según la presente invención, de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus derivados, sus análogos, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, W, X, Y, Z, Ar y n son como se ha definido anteriormente, pudiendo ser preparados mediante cualquiera de los métodos que se describen a continuación:

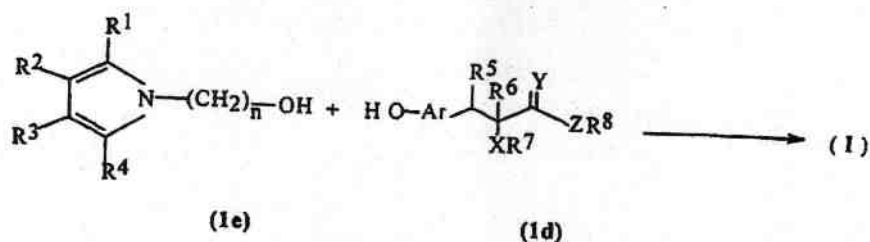
45

**Ruta 1:**

La reacción de un compuesto de fórmula general (1a), en donde todos los símbolos son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (1b) que puede ser quiral o racémico, en donde todos los símbolos son como se ha definido con anterioridad, para producir un compuesto de fórmula general (I) en donde todos los símbolos según se ha definido anteriormente, usando ciclacion Paal.Knorr (Paal C. Ver., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ver., 1885, 18, 299). La reacción puede ser llevada a cabo pura o en presencia de un solvente o de una mezcla del mismo, tal como tetrahidrofurano, hexano, tolueno, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benceno, etilacetato, ter-butil acetato, 1,2-dicloroetano, *iso*-propanol, dioxano, ciclohexano y similares. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 0 °C hasta la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) usado(s). El agua producida puede ser retirada usando un separador de agua Dean Stark o mediante secuestradores de agua tal como tamices moleculares. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una atmosfera inerte tal como N<sub>2</sub>, He o Ar. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido píválico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenado, ácido toluico. También se pueden usar ácidos minerales tales como HCl o HBr. El tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 5 minutos a 72 horas, con preferencia de 1 a 48 horas.

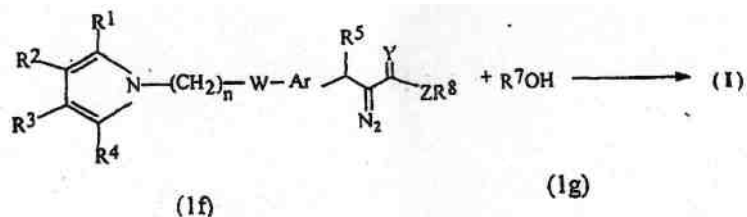
**Ruta 2:**

La reacción del compuesto de fórmula (1c), en el que todos los símbolos son como se han definido con anterioridad y L<sup>1</sup> representa un grupo retirable tal como un átomo de halógeno, *p*-toluenosulfonato, trifluorometanosulfonato con un compuesto de fórmula (1d) que puede ser quiral o racémico, en el que todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, para producir un compuesto de fórmula general (I), en el que todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como acetona, THF, DMSO, dioxano, DMF, DME o mezcla de los mismos. Se pueden usar bases tales como carbonatos de metales alcalinos tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hidruros de metal alcalino tal como NaH, KH. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura comprendida en la gama de 0 °C a 150 °C, y el tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 1 a 48 horas.

**Ruta 3:**

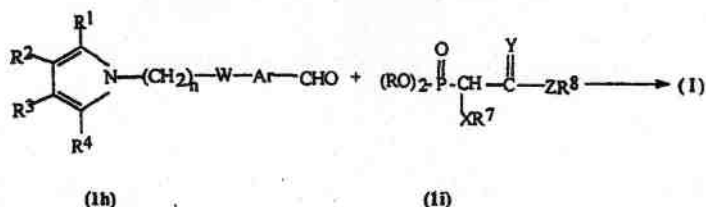
La reacción de un compuesto de fórmula general (1e) en la que todos los símbolos son según se han definido en lo que antecede, con un compuesto de fórmula general (1d) que puede ser quiral o racémico, definido anteriormente, puede ser llevada a cabo usando agentes de acoplamiento tal como DCC, EDC, triaril fosfina/dialquil azadicarboxilato tal como PPh<sub>3</sub>/DEAD o PPh<sub>3</sub>/DIAD. Se puede mantener una atmósfera inerte usando N<sub>2</sub>, Ar o He. Se pueden usar solventes tales como THF, Dioxano, DME, tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, acetonitrilo. Se pueden usar compuestos tales como DMAP, HOBT en la gama de 0,05 a 2 equivalentes. Se puede usar una temperatura de reacción que esté comprendida en la gama de 0 °C hasta la temperatura de reflujo del solvente, con preferencia de 20 °C a 80 °C. La duración de la reacción puede estar comprendida en la gama de 0,5 a 24 horas, con preferencia de 0,5 a 12 horas.

10 **Ruta 4:**



15 La reacción de un compuesto de fórmula (1f) en la que todos los símbolos son como se ha definido en lo que antecede, con un alcohol de fórmula (1g) en la que R<sup>7</sup> es según se ha definido con anterioridad excepto H, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que todos los símbolos son como se ha definido en lo que antecede y X representa átomo de O, puede ser llevada a cabo en presencia de sales de rodio tales como acetato de rodio (II). Se pueden usar solventes tales como benceno, tolueno, éter, THF, dioxano. Se puede usar R<sup>7</sup>OH también como solvente para incrementar la velocidad de reacción. Se puede mantener una atmósfera inerte usando N<sub>2</sub>, Ar o He. El tiempo de reacción puede estar comprendido en la gama de 0,25 a 48 horas, con preferencia de 0,25 h a 8 h.

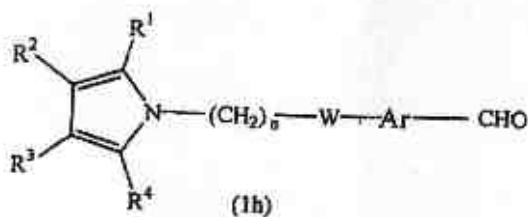
20 **Ruta 5:**



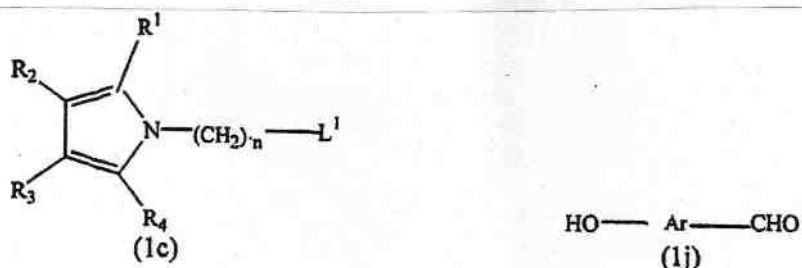
25 La reacción de un compuesto de fórmula general (1h) en la que todos los símbolos son como se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de fórmula (1i) en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente y R representa (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan un enlace y todos los demás símbolos son como se ha definido en lo que antecede, puede ser llevada a cabo en las condiciones de reacción de Witing Homer en presencia de una base tal como hidruros de metal alcalino, como NaH o KI, alcóxidos de metal alcalino tales como NaOMe, NaOEt, K<sup>+</sup>tBuO<sup>-</sup> o se pueden usar mezclas de los mismos, organolitios como CH<sub>3</sub>Li, BuLi, *sec*-BuLi, LDA, solventes apróticos tales como THF, dioxano, DMF, DMSO, DME o mezclas de los mismos. El HMPA favorece el progreso de la reacción pero no es esencial. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida en la gama de -80 °C a 50 °C, con preferencia de 0 °C a 30 °C. La reacción avanza de manera más eficaz bajo condiciones anhidras.

30 El compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan un enlace, puede ser reducido a un compuesto de fórmula general (I) en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan, cada uno de ellos, átomo de hidrógeno por reacción con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como 5-10% Pd/C, Rh/C, Pt/C Raney Ni o se puede emplear un 5-100% p/p de catalizador de una mezcla de los mismos. La presión de gas hidrógeno puede ser desde una atmósfera a 80 psi. Solventes adecuados son alcoholes tales como etanol, metano, etil acetato, ácido acético. Se puede usar también solvente metálico tal como magnesio en alcohol o amalgama de sodio en alcohol.

40 De acuerdo con una característica de la presente invención, se proporciona una sustancia intermedia de fórmula (1h) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, W, n y Ar son como se ha definido en lo que antecede.



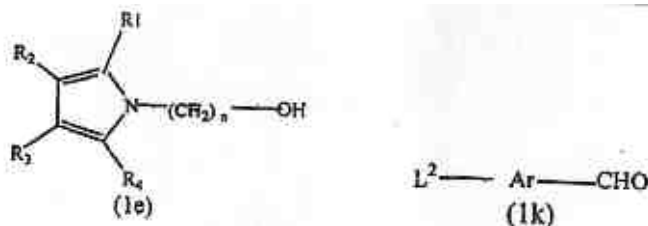
5 De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una nueva sustancia intermedia de fórmula general (1h) según se ha definido en lo que antecede, que comprende hacer reaccionar un producto de fórmula general (1c),



10 en la que  $R^1 - R^4$ ,  $n$  son según se ha definido en lo que antecede, y  $L^1$  es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo retirable tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, con el compuesto de fórmula (1j) en la que Ar es como se ha definido con anterioridad.

15 La reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (1j) para producir un compuesto de fórmula (1h) puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como THF, DMF, DMSO, DME. Se puede usar una mezcla de solventes. La atmósfera inerte puede ser mantenida usando gases inertes tales como  $N_2$ , Ar o He. La reacción puede ser realizada en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , NaH o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 20 °C a 150 °C, con preferencia a una temperatura comprendida en la gama de 30 °C a 100 °C, pudiendo la duración de la reacción estar comprendida en la gama de 1 a 24 horas, con preferencia de 2 a 6 horas.

Alternativamente, la nueva sustancia intermedia de fórmula general (1h) puede ser preparada también por reacción de un compuesto de fórmula general (1e),



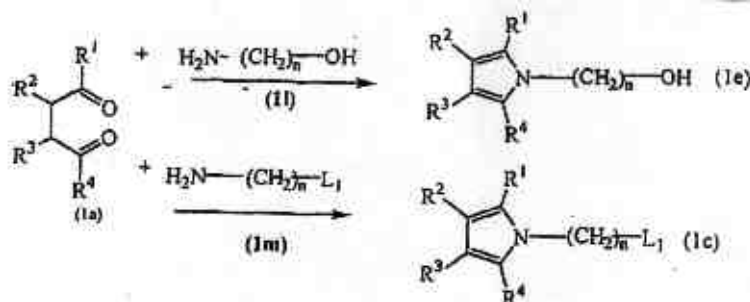
20 en la que  $R^1 - R^4$  y  $n$  son según se ha definido en lo que antecede, con un compuesto de fórmula (1k), en la que Ar es según se ha definido en lo que antecede y  $L^2$  es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo. La reacción del compuesto de fórmula (1e) con el compuesto de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

30 La nueva sustancia intermedia de fórmula (1h) definida en lo que antecede, puede ser obtenida también mediante la reacción de un compuesto (1e) según se ha definido en lo que antecede, con el compuesto de fórmula (1j) según se ha definido en lo que antecede.

La reacción del compuesto de fórmula general (1e) con el compuesto de fórmula (1j) puede ser llevada a cabo

usando agentes de acoplamiento adecuados tales como diciclohexil urea, triarilfosfina/dialquilazadicarboxilato tal como  $\text{PPh}_3/\text{DEAD}$ . La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de solventes tales como THF, DME,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , tolueno, acetonitrilo, carbonotetracloruro. La atmósfera inerte puede ser mantenida usando gases inertes tales como  $\text{N}_2$ , Ar o He. La reacción puede ser realizada en presencia de DMAP, HOBT y éstos pueden ser usados dentro de la gama de 0,05 a 2 equivalentes, con preferencia de 0,25 a 1 equivalentes. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 0 °C a 100 °C, con preferencia a una temperatura comprendida en la gama de 20 °C a 80 °C, pudiendo estar comprendida la duración de la reacción entre 0,5 y 24 horas, con preferencia entre 6 y 12 horas.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (1c) y (1e), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1a),



en la que  $\text{R}^1 - \text{R}^4$  son según se define en lo que antecede, ya sea con aminoalcohol sustituido (11), donde n es como se ha definido en lo que antecede, o ya sea con amina sustituida (1m), en donde n y  $\text{L}^1$  son como se ha definido con anterioridad, para producir la sustancia intermedia de fórmula general (1c) o (1e). La reacción de un compuesto de fórmula general (1a) con el compuesto de fórmula general (11) o bien (1m), puede ser llevada a cabo en forma pura o en presencia de solventes o de una mezcla de los mismos tales como tetrahidrofurano, hexano, tolueno, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benceno, etil acetato, ter-butil acetato, 1,2-dicloroetano, isopropanol, dioxano, ciclohexano. La temperatura de reacción puede estar comprendida en la gama de 0 °C hasta la temperatura de reflujo del (de los) solvente(s) utilizado(s). El agua producida puede ser extraída usando un separador de agua Dean Stark o mediante secuestradores de agua tal como tamices moleculares. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una atmósfera inerte tal como  $\text{N}_2$ , He o Ar. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido propanoico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenado, ácido toluico.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales y por lo tanto existen también como estereoisómeros. Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de una o más formas de las que se exponen en lo que sigue:

- Se puede usar uno o más de los reactivos en su forma isomérica simple. Por ejemplo, los compuestos (1b) o (1d) pueden ser estereoisómeros puros.
- Se pueden emplear catalizadores o ligandos quirales, ópticamente puros, en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferentemente fosfinas quirales. (Principios de Síntesis Asimétrica, J.E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, Volumen 14, Página núm. 311-316).
- La mezcla de estereoisómeros puede ser redisuelta mediante métodos convencionales tales como resolución microbiana, redisolviendo las sales diastereoisoméricas formadas con ácidos quirales o con bases quirales. Los ácidos quirales pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos. Las bases quirales pueden ser quino alcaloides, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina.
- La resolución de la mezcla de estereoisómeros se puede realizar también mediante métodos químicos por extracción del compuesto con un compuesto quiral tal como aminas quirales, ácidos quirales, amino alcoholes quirales, aminoácidos en una mezcla de 1:1 de diastereoisómeros y los diastereoisómeros pueden ser separados mediante métodos convencionales de cristalización fraccionaria, cromatografía y similares seguido de escisión del derivado (Jaques et al., "Enantiómeros, Racematos y Resolución", Wiley Interscience, 1981).

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención pueden ser preparadas tratando

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

15 Se pueden preparar diferentes polimorfos por cristalización de un compuesto de fórmula (I) bajo diferentes condiciones tal como diferentes solventes o mezclas de solventes en proporciones variables para recristalización, diversas formas de cristalización tales como enfriamiento lento, enfriamiento rápido o un enfriamiento muy rápido o un enfriamiento gradual durante la cristalización. También se pueden obtener diferentes polimorfos calentando el compuesto, fundiendo el compuesto y con solidificación mediante enfriamiento gradual o rápido, calentamiento o fusión bajo vacío o bajo atmósfera inerte, y enfriamiento bajo vacío o bien en atmósfera inerte. Los diversos polimorfos pueden ser identificados mediante calorímetro de exploración diferencial, difracción de polvo por rayos X, espectroscopia de IR o espectroscopia NMR de sonda sólida.

20 Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica, que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como ingredientes activos, junto con diluyentes portadores empleados farmacéuticamente.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales, por ejemplo según se describe en Remington: la Ciencia y la Práctica de Farmacia, 19<sup>a</sup> Ed., 1995. Las composiciones pueden estar en las formas convencionales, tal como cápsulas, tabletas, polvos, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles o aplicaciones tópicas. Éstas pueden contener portadores sólidos o líquidos adecuados o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las composiciones pueden contener de 0,5 a 20%, con preferencia de 0,5 a 10% en peso del compuesto activo, siendo el resto portadores, excipientes, diluyentes, solventes y similares farmacéuticamente aceptables.

30 Composiciones típicas que contengan un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas, asociadas a excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser un portador o un diluyente o estar diluidas mediante un portador, o encerradas dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, en una bolsa, en un papel o en otro contenedor. Cuando el portador sirve como diluyente, éste puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúe como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede estar absorbido en un contenedor sólido, granular, por ejemplo en una bolsa. Algunos de los portadores adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietileno glicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácido graso, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en el estado de la técnica, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones pueden incluir también agentes de mojado, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención pueden ser formuladas de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y mezcladas, si se desea, con agentes auxiliares, emulsificadores, soluciones tampón y/o sustancias colorantes, que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos activos.

55 La ruta de administración puede ser una ruta cualquiera, que transporte de forma efectiva el medicamento activo hasta un sitio apropiado o deseado de acción efectiva, tal como una ruta oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parental, por ejemplo rectal, depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o un ungüento, con preferencia por vía oral.

Si se usa un portador sólido para administración oral, la preparación puede estar formada a modo de tabletas, dispuesta en una cápsula de gelatina dura, en forma de polvo o de píldora, o puede estar en forma de una gragea o una pastilla. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o una solución líquida acuosa o no acuosa.



Para administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fórmula (I) disuelto o suspendido en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para aplicación en aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes de solubilización, por ejemplo propileno glicol, surfactantes, potenciadores de absorción tales como lecitina (fosfatidocolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

- 5 Para aplicación parental, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones, con preferencia soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxlado.

10 Las tabletas, grageas o cápsulas que tengan talco y/o un portador de carbohidrato o un ligante o similar, son particularmente adecuadas para aplicación oral. Con preferencia, los portadores para tabletas, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Se puede usar un jarabe o elixir en casos en los que se pueda emplear un vehículo edulcorado.

Una tableta típica que puede ser preparada mediante técnicas convencionales de formación de tabletas puede contener:

Núcleo:

	Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5,0 mg
15	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1,5 mg
	Celulosa, microcristalina (Avicel)	70,0 mg
	Estearato de magnesio	ad.

Recubrimiento:

	HPMC aprox.	9,0 mg
20	*Mywacett 9-40 T aprox.	0,9 mg
	*Monoglicérido acilado usado como plasticizador para recubrimiento pelicular	

Los compuestos de fórmula general (I) o las composiciones de los mismos, son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades causadas por desórdenes metabólicos tales como hiperlipidemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia, obesidad, o inflamación.

25 Estos compuesto son útiles en el tratamiento de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, hipertriglicemia, diabetes tipo 2, dislipidemia, desordenes relacionados con el síndrome X tal como la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la enfermedad coronaria, la aterosclerosis, el xantoma, el accidente cardiovascular, las enfermedades vasculares periféricas y desórdenes relativos, complicaciones diabéticas, determinadas enfermedades renales tal como la glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrítico, nefroesclerosis hipertensiva, retinopatía, psoriasis, síndrome ovárico poliquístico, osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, distrofia amiotónica, arterioesclerosis, Xantoma, pancreatitis y para el tratamiento del cáncer.

35 Los compuestos de la presente invención son eficaces mediante una amplia gama de dosificación, aunque no obstante, la dosificación exacta, el modo de administración y la forma de la composición dependen del sujeto que va a ser tratado y son determinadas por el médico o el veterinario responsable del tratamiento del sujeto. En general, se pueden usar dosificaciones de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 200 mg, con preferencia desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, por día. En general, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 0,01 a 100 mg para el compuesto de fórmula (I), como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Formas de dosificación habitualmente adecuadas para administración nasal, oral, transdérmica o pulmonar comprenden desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, con preferencia desde 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg del ingrediente activo, mezclado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento y/o prevención de la enfermedad mencionada en lo que antecede.

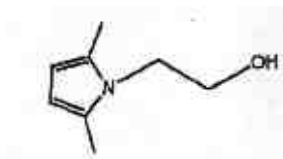
45 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de fórmula general (I) o de sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento con los mismos para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas en este documento.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso de los compuestos de la presente invención junto con estatinas, glitazonas, sulfonilureas, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa o antioxidantes.

50 La invención va a ser explicada con detalle en los ejemplos que se proporcionan a continuación, dados a título ilustrativo.

## Preparación 1:

## Preparación de 1-(2-hidroxietil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (Compuesto núm. 2)



(Compuesto núm. 2)

- 5 Una mezcla de hexano-2,5-diona (5 g), etanolamina (26,7 g), ácido píválico (23,26 g) y la mezcla de solvente que contiene n-heptano: tetrahidrofurano: tolueno (4:1:1,5 ml), fue sometida a reflujo con agitación a 110 – 120 °C. El agua formada durante la reacción fue retirada azeotrópicamente durante 3 – 4 h. La mezcla fue enfriada y el solvente fue retirado. El residuo obtenido fue disuelto en diclorometano (30 ml), lavado con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml), agua (30 ml), y a continuación con salmuera (30 ml), secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el solvente fue evaporado.
- 10 El compuesto crudo obtenido a modo de una masa aceitosa, fue purificado mediante cromatografía de columna (gel de sílice 100-200), usando etil acetato: hexano (2:8) como eluyente para obtener el compuesto del título.

De una manera similar a la descrita en la Preparación 1, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (1e) dados en la Tabla 1) a partir de dicetonas apropiadamente sustituidas. Estas últimas pueden ser sintetizadas usando varias rutas encontradas en la literatura.

15

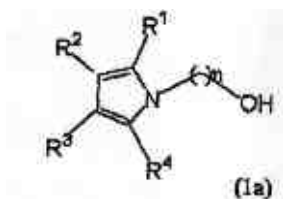



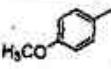
Tabla 1

Comp. No	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				n	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
1.	H	H	H	H	2	111	98	-
2.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	139	65	2.21 (6H, s); 3.70-3.72 (2H, m); 3.89(2H, t, J = 5.8 Hz); 5.76 (2H, s).

20

25




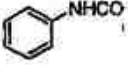


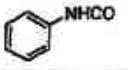


(continuación)

Comp. No	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
3.	i-Pr		H	i-Pr	2	271	42	1.25(12H, 4d, J=6.5 Hz); 2.97 (1H, sept, J = 6.7 Hz); 3.24 (1H, sep, J = 6.7 Hz); 3.85 (2H, m); 4.1(2H, t, J = 7 Hz); 5.87(1H, s); 7.19-7.32 (5H, m)
4.	i-Pr	H	H		2	259	84	1.27 (6H, d, J = 6.5 Hz); 2.99-3.04 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.15 Hz); 3.82 (3H, s); 4.09 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.67 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz)





5

10

(continuación)

Comp. No	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
5.	i-Pr	H	H		2	247	-	1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.97-3.06 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.80 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.05-7.1 (2H, t, J = 8.8 Hz); 7.34-7.37 (2H, m)
6.	i-Pr	H			2	323.2 (109°C)	55	1.34 (6H, d, J = 7 Hz); 3.09 (1H, sep, J = 7 Hz); 3.57 (2H, t, J = 4.5 Hz); 4.02 (2H, t, J = 4.5 Hz); 7.03-7.30 (9H, m)
7.	i-Pr	 1		 2	2	442 (175-178°C)	52	1.47 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.5-3.6 (1H, m); 3.59 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.79 (1H, s); 6.91-7.0 (3H, m); 7.08-7.19 (10H, m)
8.	i-Pr				3	456 (58-62°C)	50	—

(continuación)

Comp. No	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1e)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
9.		-H	H		2	281	79	1.55 (1H, s); 3.3 (2H, dd, J = 6.0 Hz); 4.2 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.25 (2H, dd, J = 3.6 Hz); 7.1 (2H, t, J = 7.0 Hz); 7.4 (1H, m, J = 9.0 Hz); 7.42-7.47 (6H, m)
10.		-COOEt	H		2	353	55	1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.60 (1H, s, OH); 3.35 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.10 (2H, t, J = Hz); 6.69 (1H, s); 7.10 (2H, t, J = 9.9 Hz); 7.39-7.46 (7H, m)
11.	i-Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	2	167	68	1.2 (6H, d, J = 8 Hz); 2.2 (3H, s); 2.94 (1H, septet); 3.77 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (2H, t, J = 6.9 Hz)

**Preparación 2:**

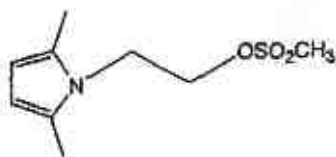
- 5 El compuesto 8 descrito en la tabla 1, puede ser preparado también mediante una ruta alternativa usando el aldehído correspondiente con mejores rendimientos. El proceso se proporciona en lo que sigue:

Una mezcla que contiene aldehído correspondiente (2 g) y borohidruro de sodio (0,167 g), fue disuelta en alcohol absoluto (20 ml). Se agitó a 0-5 °C durante alrededor de 2 h. El producto sólido obtenido fue diluido con agua enfriada con hielo (40 ml) y se agitó durante 15 minutos, se filtró y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó en desecador de vacío sobre pentóxido fosforoso (2 g, 100%).

10

## Preparación 3:

## Preparación de metil 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il) etil sulfonato (Compuesto núm. 13)



5

A una solución de compuesto 2 obtenida en la preparación 1 (3,0 g), trietilamina (11 ml), se añadió metano sulfonil cloruro (5 g) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue calentada a una temperatura de aproximadamente 20 a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante aproximadamente 2 h (TLC). Una vez completada la reacción, se añadió agua (30 ml) y se separó la capa orgánica. La mezcla fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml), agua (20 ml) y después con salmuera 20 ml, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica fue evaporada bajo presión reducida. La sustancia cruda fue usada en la siguiente etapa sin purificación. De manera similar a la descrita en la Preparación 3, se prepararon los compuestos que siguen de fórmula (1c) (dados en la Tabla 2), a partir de los derivados de pirrol (1a) apropiadamente sustituidos descritos en la Tabla 1:


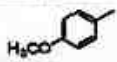

15

Tabla 2



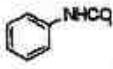


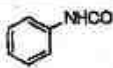






Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
12.	H	H	H	H	2	189	26	2.7 (3H, s); 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz); 6.17 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz);

20

(continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
13.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	217	64	2.23 (6H, s); 2.68 (3H, s); 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.78 (2H, s)
14.	i-Pr		H	i-Pr	2	349	97	—
15.	i-Pr	H	H		2	337	99	—
16.	i-Pr	H	H		2	325	72	1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.69 (3H, s); 2.92 - 2.99 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.07 - 7.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 7.30 - 7.35 (2H, m)

(continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				n =	Peso Mol. (mp °C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
17.	i-Pr	H			2	369	61	1.35 (6H, d, J = 7 Hz); 2.76 (3H, s); 3.0 - 3.05 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6 Hz); 6.22 (1H, s); 7.07 - 7.30 (9H, m)
18.	i-Pr				2	520 (160 -162 °C)	85	—
19.	i-Pr				3	534	100	—
20.		H	H		2	359	98	—
21.		-COOEt	H		2	431	98.3	—

5

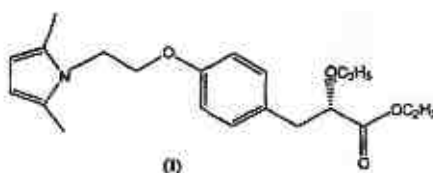
10

15



(continuación)

Comp. No.	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (1c)				n =	Peso Mol. (mp °C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
22.	i-Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	2	245	97.1	1.28 (6h, d, J = 7.7 Hz); 2.25 (3H, s); 2.83 - 2.92 (1H, m); 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.83 (2H, s).

**Ejemplo 2:****5 Preparación de etil 3-(4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoato**

- 10 Una mezcla de 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato (1,12 g) y carbonato potásico (2,37 g) en dimetil formamida (20 ml), fue agitada a 70 °C – 80 °C durante 10 minutos, después de lo cual se añadió mesitato (comp. núm. 13) (2,3 g) en dimetil formamida (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 70 °C a 80 °C durante 5 h, y se dejó permanecer durante la noche a 25 °C – 30 °C (aprox. 16 h). La mezcla de reacción fue diluida con agua (40 ml). El producto fue extraído con etil acetato (2 x 100 ml). La capa orgánica fue lavada con solución de bicarbonato sódico saturada (65 ml), agua (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. El etil acetato fue evaporado bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso.

El producto crudo (3 g) fue cromatografiado sobre gel de sílice usando cloroformo: etil acetato (9 : 1) como eluente para proporcionar el compuesto puro del título (2,6 g, 89%).


- 20 De manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo que antecede, se prepararon los compuestos siguientes de fórmula (I) (dados en la Tabla 3) a partir de derivados de pirrol apropiadamente sustituidos, según se describe en la Tabla 2:

Tabla 3

(I)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
1.	H	H	H	H	2	331	37	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.94 (2H, dd); 3.33-3.38 (1H, m); 3.54 - 3.65 (1H, m); 3.95 (1H, dd); 4.12 - 4.26 (6H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).
2	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	359	57	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.27 (6H, s); 2.91-2.94 (2H, m); 3.32 - 3.60 (2H, m); 3.97-4.2 (7H, m); 5.78 (2H, s); 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).

(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
3	i-Pr		H	i-Pr	2	491	35	1.16 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.2-1.3 (15H, m); 2.94 - 2.96 (3H, m); 3.31 - 3.34 (2H, m); 3.96 (2H, t, J=6.9 Hz); 4.1 - 4.2 (4H, m); 4.3 (2H, t, J=6.9); 5.89 (1H, s); 6.8 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.2 - 7.33 (5H, m)

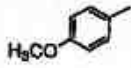
5

10

15

20

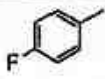
(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
4	i-Pr	H	H		2	479	33	1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6 Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 2.90 (2H, dd); 3.33 (2H, m); 3.8 (3H, s); 3.85 (2H, t.); 3.92 (1H, t); 4.12 - 4.16 (2H, q, J = 7.14 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz) 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz);

5

10

(continuación)


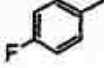


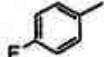
Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
5	i-Pr	H	H		2	467	51	1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.31 (6H, d, J=8 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.33-3.35 (1H, m); 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz); 3.33 - 3.58 (2H, m); 3.91 - 3.95 (1H, dd); 4.12-4.19 (2H, q, J=7.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz); 6.55 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J=3.5 Hz); 5.98 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m)

5




10

15

(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
6	i-Pr	H			2	543	48	1.1 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.36 (6H, d, J = 7 Hz); 2.9 (2H, d, J = 6.29 Hz); 3.0-3.1 (1H, m); 3.3 - 3.58 (2H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.8 Hz); 3.9 (2H, t, J = 7 Hz); 4.1 - 4.2 (4H, m); 6.2 (1H, s); 6.5-7.3 (13H, m).
7	i-Pr				2	662	44	1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.49 (6H, d, J = 7 Hz); 2.85 (2H, dd) 3.26 (1H, m); 3.5 (2H, m), 3.87 (2H, t); 3.9 (1H, t); 4.09 (2H, q); 4.19 (2H, t); 6.53 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.79 (1H, s); 6.90-7.18 (16H, m)

(continuación)


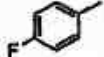

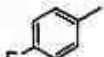
Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
8	i-Pr				3	676	89	1.14(2H, t., J = 6.9 Hz) 1.22(3H, t., J = 7 Hz); 1.53 (6H, d, J = 7 Hz); 1.97 (2H, m); 2.91 (2H, dd) 3.32 (1H, m); 3.56 (2H, m); 3.76 (2H, t); 3.93 (1H, t); 4.07 (2H, t); 4.15 (2H, q, J = 7 Hz); 6.62 - 6.65 (2H, d); 6.84 (1H, s); 6.9 - 6.98 (3H, m) ; 7.03 - 7.05 (2H, d); 7.09 - 7.18 (10H, m).

5

10

15

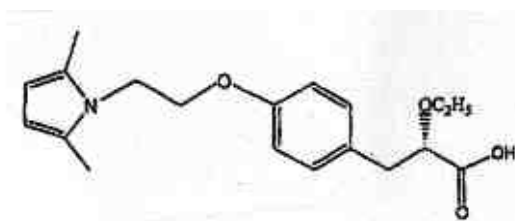
(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
9		H	H		2	501	15	1.12(3H, t, J=7.0 Hz); 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz); 2.88 (2H, d, J = 6.0 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, t); 3.9 (1H, m); 4.1 (2H, t, J = 7.9 Hz); 4.37 (2H, t, J=6.0 Hz); 6.26 (2H, dd, J =3.3 Hz); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.41 - 7.49 (9H, m).
10		-COOEt	H		2	573	13.5	1.1 - 1.25 (9H, m); 2.8 (2H, d, J=6.3 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, m); 3.9 (1H, t); 4.1 - 4.21 (6H, m); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.42 - 7.47 (9H, m)



(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n =	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
11	i-Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	2	387	32.4	1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.2 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9 - 3.0 (3H, m); 3.3 - 3.63 (2H, m); 3.96 (1H, dd, ); 4.06 (2H, t, J=6.9 Hz); 4.14 - 4.24 (4H, m); 5.83 (2H, s); 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).

5 **Ejemplo 13:****Preparación de ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico**

Ejemplo núm. 13

10

Una mezcla de éster sustituido (preparado en el ejemplo 2) (1,38 g), hidróxido de sodio (3,0%, 15 ml) en metanol (20 ml), fue agitada entre 20 °C y 25 °C durante 10 h. El metanol fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua (20 ml) y fue acidificado con ácido clorhídrico. El producto fue extraído con etil acetato (3 x 20 ml). La capa orgánica fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (65 ml), agua (2 x 80 ml), salmuera (80 ml) y fue secada sobre sulfato de sodio para obtener un producto aceitoso (1,2 g, 94%). El producto crudo (3 g) fue separado mediante cromatografía de columna usando gel de sílice usando hexano: etil acetato (9 : 1) como eluyente para proporcionar el compuesto titulado puro (0,75 g, 59%).

15

De manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 13, se prepararon similarmente los compuestos que siguen de fórmula (I) (dados en la Tabla 4) a partir de los derivados de pirrol apropiadamente sustituidos:


20

Tabla 4

( I )

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
12	H	H	H	H	2	303	79	1.16 (3H, t, J= 8.9Hz); 2.97(1H, dd); 3.0 (1h, dd); 3.36 - 3.6 (2H, m); 4.01 (1H, dd); 4.17 - 4.28 (4H, m) 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.75-6.80 (4H, m); 6.7 (2H, t, J=2.1Hz); 6.8 (2H, d, J=8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
13	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	331.2 (102)	59	7.18(3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (6H, s); 2.93 - 3.08 (2H, m); 3.45 - 3.59 (2H, m); 4.03 - 4.18 (5H, m); 5.79 (1H, s); 6.78(2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).

(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	1H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
14	i-Pr		H	i-Pr	2	463	48	1.12(3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2-1.3 (12H, m); 2.96-3.76 (7H, m); 4.03-4.05 (2H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.89 (1H, s); 6.80 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.2 - 7.33 (5H, m).

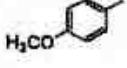
5

10

15

20

(continuación)




Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
15	i-Pr	H	H		2	451	84	1.2(3H, t, J = 7 Hz); 1.29(6H, d, J = 6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.04 - 3.06 (1H, m); 3.33 - 3.59 (2H, m); 3.8 (3H, s); 4.0 (1H, t); 3.84 (2H, t, J = 6 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.56(2H, d, J = 8.6 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7Hz); 7.03 (2H, t, J = 8.5Hz); 7.32 (2H, d, J = 8,5Hz).

5

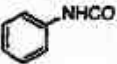


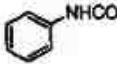


10

15

(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
16	i-Pr	H	H		2	439	36	1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.3 (6H, d, J = 6.9 Hz); 2.93 (2H, dd); 3.03-3.1 (1H, m); 3.33-3.58 (2H, m); 3.84 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 (1H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.0-7.1 (4H, m); 7.3-7.38 (2H, m),
17	i-Pr	H			2	515 (127-128)	53	1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.36 (6H, d, J=7 Hz); 2.95 (2H, dd, J = 7.1 Hz); 3.0-3.1 (1H, m); 3.45-3.57 (2H, m); 3.83 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0-4.04 (1H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.7 Hz); 6.2 (1H, s); 6.5-7.28 (13H, m).


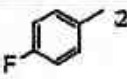

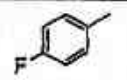
(continuación)

Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
18	i-Pr				2	634 (112-114)	61	0.91 (3H, t, J = 6.7 Hz); 1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz); 2.91 (2H, dd); 3.13 (1H, m); 3.32-3.49 (2H, m); 3.80 (3H, m) 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz); 6.46 (2H, d); 6.78 (1H, s); 6.86-7.18 (16H, m).
19	i-Pr				3	648 (114-116)	24	1.1 (3H, t, J=7Hz); 1.47 (6H, d, J=7Hz); 1.91 (2H, m); 3.01 (2H, dd); 3.41 (1H, m); 3.98 (1H, t); 3.71 (2H, t, J=6 Hz); 4.02 (2H, t, J= 7.2 Hz); 6.59 (1H, t); 6.78 (1H, s); 6.9 (2H, m); 7.1 (10H, m).

5

10

(continuación)

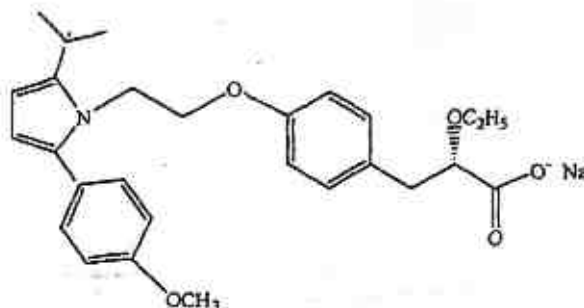
Ej. N°	Sustituyentes en el anillo de pirrol en (I)				n=	Peso Mol. (mp°C)	Rendim. (%w/w)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, δ, CDCl <sub>3</sub> )
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>				
20		-H	H	 2		473	60.3	0.9(3H, t); 2.6(1H, t); 2.9(2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5(2H, t); 3.6(1H, m); 6.21 (2H, dd, J= 3 Hz); 6.9 (2H, d); 7.0(2H, t, J = 9.0 Hz); 7.31-7.6 (9H, m).
21		-COOEt	H	 2	2	545	83	0.9(3H, t); 2.6(1H, t); 2.9(2H, d); 3.2(1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.7(1H, s); 6.9 (2H, d); 7.1(2H, t); 7.29-7.6 (9H, m).
22	i-Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	2	359	20	1.17(3H, t, J=6.9Hz); 1.26(6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9-3.0 (1H, m); 3.07(1H, dd); 3.42-3.58 (2H, m); 4.02-4.08 (3H, m); 4.2(2H, t, J = 6.3 Hz); 5.83 (2H, s); 6.7(2H, d, J = 8 Hz); 7.15(2H, d, J=8Hz).

Los **Ejemplos 23-33** son las sales de sodio correspondientes de los ácidos en los ejemplos 12 – 22 preparados conforme al método siguiente.

**Ejemplo 26:**

**Preparación de sal de sodio del ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico**

5



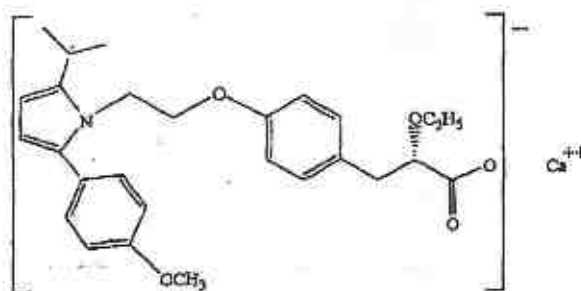
Ejemplo núm. 26

10 Al ácido se añadió compuesto (preparado en el ejemplo 15 anterior) (0,64 g) tomado en 20 ml de metanol, hidróxido de sodio (0,056 g) y se agitó durante 3 h entre 20 °C y 25 °C. A continuación, se destiló metanol a presión reducida, para obtener el compuesto del título (0,5 g).

Los **Ejemplos 34-44** son las sales de calcio correspondientes de los ácidos de los ejemplos 12 – 22 preparados de acuerdo con el método siguiente.

**Ejemplo 37**

15 **Preparación de sal de calcio del ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico**



Ejemplo núm. 37

20 La sal de sodio (obtenida en el ejemplo 26) (0,5 g) fue disuelta en metanol (20 ml) y tratada con acetato de calcio (0,195 g) entre 20 °C y 25 °C. Además, se añadieron 50 ml de agua cuando se obtuvo la sal de calcio de los precipitados ácidos. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y después con di-isopropil éter (2 x 20 ml) para obtener el compuesto del título.

25 De forma similar, se pudieron preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de una forma similar a la que se ha descrito con anterioridad, usando los ácidos/bases apropiados o de acuerdo con métodos conocidos en la literatura.

Los compuestos de la presente invención rebajaron el nivel aleatorio de azúcar en la sangre, los triglicéridos, el colesterol total, el LDL, el VLDL, e incrementaron el HDL. Esto fue demostrado mediante experimentos animales *in vivo*.

30 Demostración de la eficacia *in vivo* de los compuestos:



**1. Rebaja de actividad de triglicéridos y colesterol total del plasma en ratones Swiss albino:**

5 Se obtuvieron ratones Swiss albino (SAM) machos en NTN, Hyderabad, India, y se alojaron en un animalario Zydus. Todos estos animales fueron mantenidos bajo un ciclo de luz y oscuridad durante 12 horas a 25±1 °C. A los animales se les dio pienso de laboratorio estándar (NIN, Hyderabad, India) y agua *ad libitum*. Se usaron SAM de peso corporal comprendido en la gama de 20-25 g.

Los compuestos del ensayo fueron administrados por vía oral a los ratones Swiss albino a razón de una dosis de 0,3 a 50 mg/kg/día durante 6 días.

10 Se recogieron muestras sanguíneas en estado post prandial 1 hora después de la administración del medicamento en los días 0 y 6 del tratamiento. La sangre fue recogida en el seno retro-orbital a través de capilar no heparinizado y el suero fue analizado respecto a triglicéridos y colesterol total (Wieland, O. Métodos de análisis Enzimático. Bergermeyer, H., O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969, 6: 24-27). La medición de los triglicéridos y del colesterol total del plasma se hizo usando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Fórmula para el cálculo:

La reducción porcentual en los triglicéridos/colesterol total se calculó de acuerdo con la fórmula:

15

$$\text{Porcentaje de reducción (\%)} = 1 - \frac{[TT/TO] TT}{TC/OC} \times 100$$

- 20 OC = Valor del grupo de control en el día cero  
 OT = Valor del grupo tratado en el día cero  
 TC = Grupo de control en el día del ensayo  
 TT = Grupo de tratado en el día del ensayo

**2. Descenso de actividad de colesterol en modelos de ratas hipercolesterolémicas**

25 Ratas Male Sprague Dawley para cría fueron mantenidas en un animalario Zydus bajo un ciclo de luz y oscuridad durante 12 horas a 25±1 °C. Se usaron ratas con un peso corporal comprendido en la gama de 180-200 g para el experimento. Los animales se habían convertido en hipercolesterolémicos mediante alimentación de un 2% de colesterol y un 1% de colato de sodio mezclados con pienso de laboratorio estándar (NIN, Yderabad, India) y agua *ad libitum* durante 15 días. A lo largo del experimento, los animales fueron mantenidos con la misma dieta (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C e Infante, R. Efectos de ciprofibrato sobre lípidos del hígado y síntesis de lipoproteína en ratas normales e hiperlipidémicas. Aterosclerosis. 1988. 74: 215-225).

30 Los compuestos del ensayo fueron administrados por vía oral a una dosis de 0,1 a 50 mg/kg/día durante 6 días. El grupo de control fue tratado con vehículo solamente (0,25% de carboximetilcelulosa; dosis de 10 ml/kg).

35 Se recogieron muestras de sangre en estado post prandial 1 hora después de la administración del medicamento en los días 0 y 6 del tratamiento. La sangre fue recogida en el seno retro-orbital a través de un capilar no heparinizado y se analizaron las muestras de suero en cuanto a triglicéridos y colesterol total y HDL usando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Se calculó el colesterol LDL y el VLDL a partir de los datos obtenidos para el colesterol total, el HDL y los triglicéridos. Se calcularon las reducciones de los diversos parámetros examinados de acuerdo con la fórmula.

Los niveles de colesterol LDL y VLDL fueron calculados de acuerdo con la fórmula:

40

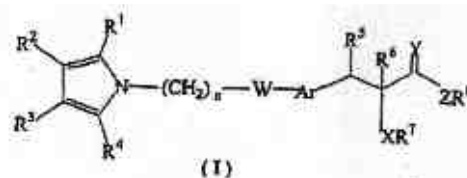
$$\text{Colesterol LDL en mg/dl} = \text{Colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{triglicéridos}$$

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

45

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula general (I):



- 5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que uno o más grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, perhaloalquil, amino, nitro, ciano, amidino, guanidino, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados a partir de:
- grupos ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alquil;
- 10
- grupos ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alquenil lineales o ramificados;
  - grupos ( $C_3$ - $C_7$ ) cicloalquil;
  - grupos ( $C_3$ - $C_7$ ) cicloalquenil;
  - bicicloalquil seleccionado a partir de biciclooctano, biciclónonano y biciclodecano; bicicloalquenil seleccionado a partir de cicloocteno, biciclónoneno y biciclodeceno;
- 15
- grupos ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alcoxi;
  - grupos ciclo ( $C_3$ - $C_7$ ) alcoxi;
  - grupos aril seleccionados a partir de grupos fenil, naftil, benzo-[1,3] dioxol o bifenil;
  - grupos ariloxi seleccionados a partir de grupos fenoxi, naftiloxi, bifeniloxi;
  - grupos aralquil en donde los grupos aril y alquil son según se han definido anteriormente;
- 20
- grupos aralcoxi en donde el grupo aralquil es según se ha definido anteriormente;
  - grupos heteroaril seleccionados a partir de grupos piridil, tienil, furil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, oxadiazolil, tetrazolil, benzopiranyl, benzofuranil;
  - grupos heteroalquil seleccionados a partir de furanometil, piperidinometil, oxazolmetil, oxazoletil;
  - grupos heterociclicil seleccionados a partir de aziridinil, pirrolidinil, piperidinil;
- 25
- grupos heterocicloalquil seleccionados a partir de pirrolidinoalquil, piperidinoalquil, morfolinoalquil, tiomorfolinoalquil, oxazolinoalquil;
  - grupos heterocicloalcoxi en donde heterociclicil y grupo alcoxi son según se han definido con anterioridad;
  - grupos heteroariloxi en donde el grupo heteroaril es según se ha definido con anterioridad;
  - grupos heteroaralcoxi en donde el grupo heteroaralquil es según se ha definido con anterioridad;
- 30
- grupos acil seleccionados a partir de grupos acetil, propionil o benzoil;
  - grupos aciloxi seleccionados a partir de grupos MeCOO, EtCOO, PhCOO;
  - grupos acilamino seleccionados a partir de  $CH_3CONH$ ,  $C_2H_5CONH$ ,  $C_3H_7CONH$ ,  $C_6H_5CONH$ ;
  - grupos ( $C_1$ - $C_6$ ) monoalquilamino;
  - grupos ( $C_1$ - $C_6$ ) dialquilamino;
- 35
- arilamino en donde el grupo aril es según se ha definido con anterioridad;
  - grupos aralquilamino en donde el grupo aril es según se ha definido con anterioridad;

- alcóxicarbonil, en donde el grupo alcoxi es según se ha definido con anterioridad;
  - arilóxicarbonil, en donde el grupo ariloxi es según se ha definido con anterioridad;
  - aralcóxicarbonil, en donde el grupo aralcoxi es según se ha definido con anterioridad;
  - heterocicloalcóxicarbonil, en donde el grupo heterocicloalcoxi es según se ha definido con anterioridad;
  - 5 - heteroarilóxicarbonil, en donde el grupo heteroariloxi es según se ha definido con anterioridad;
  - heteroalcóxicarbonil, en donde el grupo heteroalcoxi es según se ha definido con anterioridad;
  - hidroxialquil, en donde el grupo alquil es según se ha definido con anterioridad;
  - aminoalquil en donde el grupo alquil es según se ha definido con anterioridad;
  - 10 - alquilaminoalquil mono- o di-sustituido, en donde el grupo alquil es según se define con anterioridad y el grupo sustituido se selecciona a partir de grupos alquil, cicloalquil, alcoxi, cicloalcoxi, aril, aralquil, aralcoxialquil, heterociclicil, heteroaril, heteroaralquil, acil, aciloxi, hidroxialquil, amino, acilamino, arilamino, aminoalquil, ariloxi, aralcoxi, alquilamino, alcoxialquil, alquiltio o tioalquil;
  - alcoxialquil en donde el grupo alquil es según se ha definido con anterioridad;
  - ariloxialquil en donde el grupo alquil es según se ha definido con anterioridad;
  - 15 - aralcoxialquil en donde el grupo aril es según se ha definido con anterioridad;
  - grupos alquiltio o tioalquil en donde el grupo alquil es según se ha definido con anterioridad;
  - alcóxicarbonilamino en donde el grupo alcóxicarbonil es según se ha definido con anterioridad;
  - arilóxicarbonilamino en donde el grupo arilóxicarbonil es según se ha definido con anterioridad;
  - aralquilóxicarbonilamino en donde el grupo aralquilóxicarbonil es según se ha definido con anterioridad;
  - 20 - aminocarbonilamino en donde el grupo aminocarbonil es según se ha definido con anterioridad;
  - hidrazino, hidroxilamino; ácido carboxílico y sus derivados seleccionados a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) ésteres, en donde los sustituyentes sobre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan a partir de alquil, cicloalquil, alcoxi, cicloalcoxi, aril, aralquil, aralcoxialquil, heterociclicil, heteroaril, heteroaralquil, acil, aciloxi, hidroxialquil, amino, acilamino, arilamino, aminoalquil, ariloxi, aralcoxi, alquilamino, alcoxialquil, grupos alquiltio, tioalquil, en donde cada uno de los términos es según se han definido con anterioridad;
  - 25
- n es un número entero comprendido en la gama de 1 a 8; W representa O, S o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> representa alquil o aril según se ha definido anteriormente;
- Ar representa un grupo sustituido o no sustituido divalente simple o fusionado aromático, heteroaromático o heterocíclico, siendo cada uno de estos términos seleccionado a partir de los que se han definido con anterioridad, siendo los sustituyentes sobre "Ar" seleccionados a partir de alquil lineal o ramificado, alcoxi, halógeno, haloalquil, haloalcoxi, acil, amino, acilamino, tío o ácidos carboxílico o sulfónico;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan ambos hidrógeno, o juntos representan un enlace; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden representar también un grupo hidróxi, alquil, alcoxi, halógeno, acil, aralquil, siendo cada uno de estos términos seleccionado a partir de los definidos con anterioridad;
- 35 X representa O o S;
- R<sup>7</sup> representa hidrógeno, perfluoroalquil, o grupos seleccionados a partir de grupos alquil, cicloalquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroaralquil, alcoxialquil, ariloxialquil, alcóxicarbonil, arilóxicarbonil, cicloalquilóxicarbonil, alquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, acil, siendo cada uno de estos términos según se han definido con anterioridad;
- 40 Y representa O o S;
- Z representa oxígeno o NR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> representa hidrógeno o grupos seleccionados a partir de grupos alquil, aril, aralquil, hidroxialquil, aminoalquil, heteroaril, heteroaralquil, siendo cada uno de estos términos seleccionado según se ha definido con anterioridad;
- 45 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, grupos seleccionados a partir de grupos alquil, aril, aralquil, heteroaril, heteroaralquil, hidroxialquil, alcoxialquil, alquilaminoalquil, siendo cada uno de esos términos según se han definido con

anterioridad;

R<sup>10</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar en conjunto una estructura de anillo cíclico sustituido o no sustituido, de 5 ó 6 miembros, que contiene átomos de carbono o que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N y S, siendo las estructuras cíclicas como las reivindicadas con anterioridad, en donde la estructura cíclica está formada por R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tomados conjuntamente, siendo los sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo, oxo, aralquilo.

5

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona a partir de:

- (±) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- 10 (±) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- 15 (-) Etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 20 (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 25 (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoato
- 30 (-) Etil 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- 35 (±) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (+) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoato
- (±) Etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato

- (+) Etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (-) Etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoato
- (±) ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 5 (-) ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 10 (-) ácido 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 15 (-) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-{4-[2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 20 (-) ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil) pirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 25 (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (±) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 30 (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 35 (±) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 40 (±) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- (+) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables
- 45

(-) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboetoxi-5-(4-fluorofenil) pirrol-1-il) etoxi] fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo

5 (+) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) Éster etil del ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] etoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

10 (±) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) Éster etil del ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il] propoxi} fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

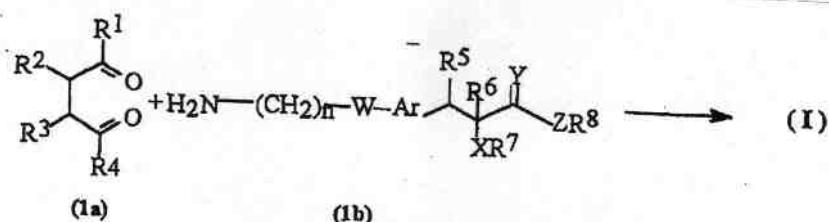
15 (+) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables, y

20 (-) ácido 3-(4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il) etoxi] fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

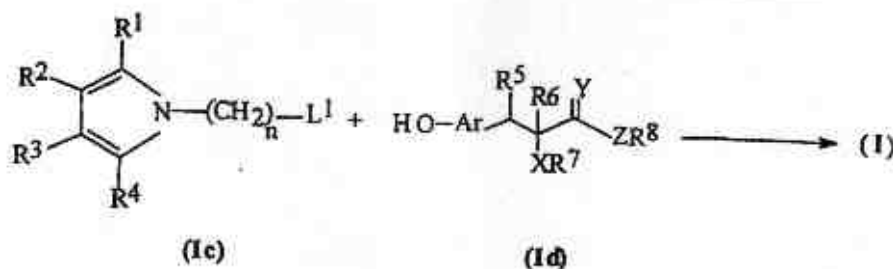
4.- Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1a),



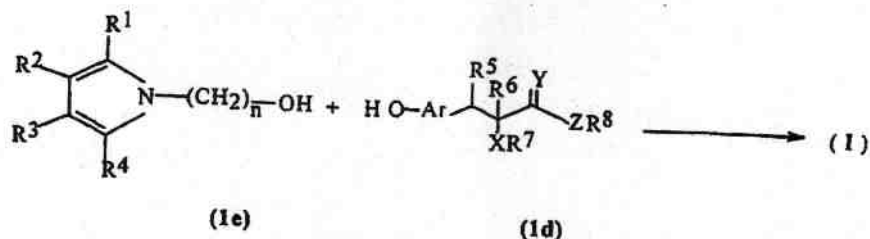
25 donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, con un compuesto de fórmula (1b) que puede ser racémico o quiral, donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, para producir un compuesto de fórmula (I) donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad;

b. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1c),



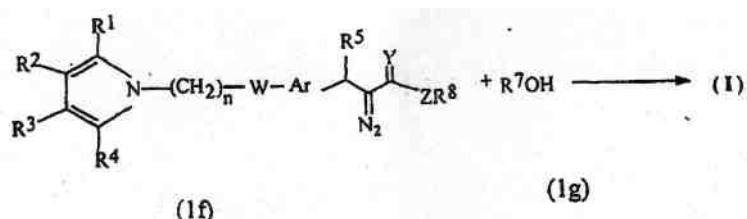
30 donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad y L<sup>1</sup> representa un grupo retirable, con un compuesto de fórmula (1d) que puede ser racémico o quiral, en el que todos los símbolos son según se han definido con anterioridad;

c. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1e),



donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, con un compuesto de fórmula general (1d) que puede ser racémico o quiral, definido con anterioridad,

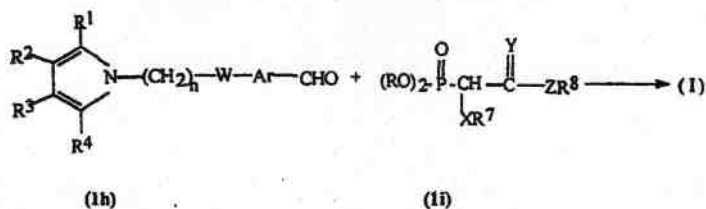
5 d. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1f),



donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, con alcohol de fórmula (1g) en la que R<sup>7</sup> es según se ha definido con anterioridad salvo H, para producir un compuesto de fórmula (I), para producir un compuesto de fórmula general (I) en donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad y X representa átomos de "O";

10

e. hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1h),



donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad, con un compuesto de fórmula (1i) que puede ser quiral o racémico, donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad y R representa (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil para proporcionar un compuesto de fórmula (I) donde todos los símbolos son según se han definido con anterioridad y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un enlace.

15

5.- Un proceso según la reivindicación 4, que comprende llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

i. Convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto adicional de fórmula (I);

20

ii. Retirar cualquier grupo protector;

iii. Redisolver la mezcla racémica en enantiómeros puros mediante métodos conocidos, y

iv. Preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

6.- Un compuesto de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento.

7.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

30

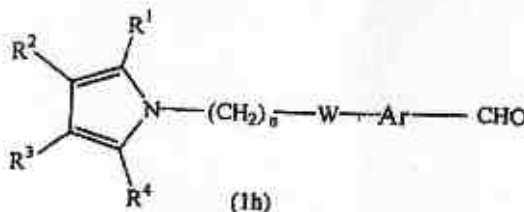
8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula general (I), según la

reivindicación 7, en forma de tableta, cápsula, polvo, jarabe, solución o suspensión.

9.- Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, o de una composición farmacéutica según se reivindica en las reivindicaciones 7 y 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular y determinados desórdenes de la alimentación.

5

10.- Una sustancia intermedia definida por la fórmula (1h),



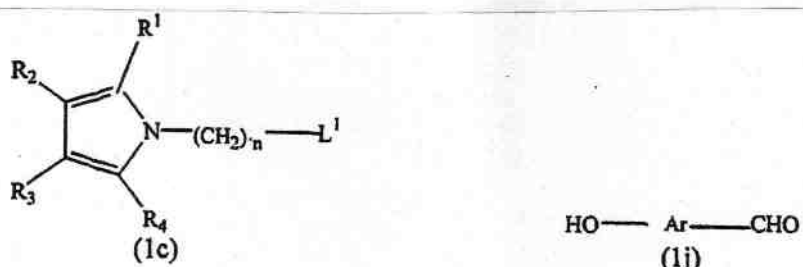
10

en donde uno o más grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $W$ ,  $Ar$  y  $n$  son según se han definido en la reivindicación 1, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N o S.

11.- Un proceso proporcionado para la preparación de una sustancia intermedia de fórmula general (1h), que comprende:

15

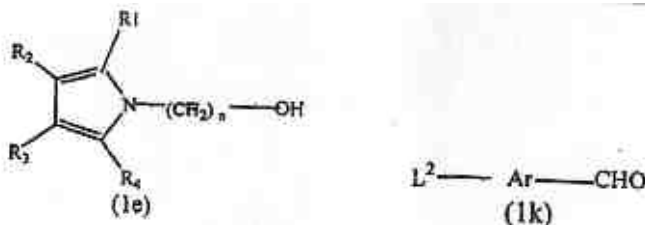
a. hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1c), donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son según se han definido en la reivindicación 1,



con el compuesto de fórmula general (1j), donde  $Ar$  es según se ha definido en las reivindicaciones 1 y 2,

20

b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1e), donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son según se ha definido en la reivindicación 1,



con un compuesto de fórmula (1k), donde  $L^2$  es flúor, cloro, bromo o yodo, y  $Ar$  es según se ha definido en las reivindicaciones 1 y 2.

25