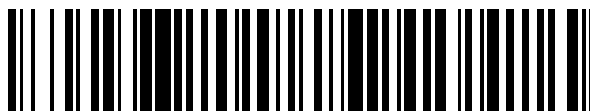


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 083**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A01N 43/36 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A01N 43/76 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2009 E 13167337 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2626361**

54 Título: **Agentes antifúngicos de pirrol**

30 Prioridad:

24.04.2008 GB 0807532

27.10.2008 GB 0819696

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

05.01.2015

73 Titular/es:

**F2G LIMITED (100.0%)
Lankro Way Eccles Manchester
Greater Manchester M30 0BH, GB**

72 Inventor/es:

**SIBLEY, GRAHAM EDWARD MORRIS;
DOWNHAM, ROBERT;
PAYNE, LLOYD JAMES;
LAW, DEREK;
OLIVER, JASON DAVID;
BIRCH, MIKE y
DAVIES, GARETH MORSE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 526 083 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

Agentes antifúngicos de pirrol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirrol, combinaciones y composiciones que comprenden los compuestos de pirrol y agentes antifúngicos conocidos, y a su uso terapéutico en la prevención o tratamiento de enfermedades fúngicas. También se refiere al uso de los compuestos, combinaciones y composiciones como fungicidas agrícolas.

Antecedentes de la invención

Las infecciones fúngicas invasivas gozan de un gran reconocimiento como enfermedades del huésped inmunodeprimido. Durante los últimos veinte años ha habido aumentos significativos en el número de casos registrados de infección fúngica (Groll y col., 1996. J Infect 33, 23-32). En parte, esto es debido al elevado conocimiento y diagnóstico mejorado de la infección fúngica. Sin embargo, la causa primaria de este aumento de la incidencia es el gran aumento en el número de individuos susceptibles. Esto es debido a varios factores que incluyen terapias inmunodepresoras nuevas y agresivas, elevada supervivencia en el cuidado intensivo, elevados números de procedimientos de trasplante y mayor uso de antibióticos en el mundo.

En ciertos grupos de pacientes, la infección fúngica se produce a alta frecuencia; receptores de trasplante de pulmón tienen una frecuencia de hasta el 20 % de colonización e infección con un organismo fúngico y la infección fúngica en receptores de trasplante de citoblastos hemopoyéticos alogénos es de hasta el 15 % (Ribaud y col., 1999, Clin Infect Dis. 28:322-30).

Actualmente solo están disponibles cuatro clases de fármacos antifúngicos para tratar infecciones fúngicas sistémicas. Éstas son los polienos (por ejemplo, anfotericina B), los azoles (por ejemplo, ketoconazol o itraconazol), las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina) y flucitosina.

Los polienos son la clase más antigua de agente antifúngico que se introdujo por primera vez en los años 50. El modo exacto de acción sigue sin estar claro, pero los polienos son solo eficaces contra organismos que contienen esteroides en sus membranas externas. Se ha propuesto que la anfotericina B interacciona con los esteroides de la membrana para producir poros que permiten la fuga de componentes citoplásmicos y la posterior muerte celular.

Los azoles trabajan por la inhibición de la 14 α -desmetilasa mediante un mecanismo dependiente de citocromo P450. Esto conduce a una reducción del esteroide de membrana el ergosterol y a la acumulación de precursores de esteroide que producen una membrana plasmática con fluidez y estructura alteradas.

Las equinocandinas funcionan por la inhibición de la enzima sintética de la pared celular la β -glucano sintasa. Esto conduce a la formación de pared celular anormal, sensibilidad osmótica y lisis de células.

La flucitosina es un análogo de la pirimidina que interfiere con el metabolismo celular de la pirimidina, además de la síntesis de ADN, ARN y de proteínas. Sin embargo, la generalizada resistencia a flucitosina limita su uso terapéutico.

Puede observarse que hasta la fecha los agentes antifúngicos actualmente disponibles actuaban principalmente contra solo dos dianas celulares; los esteroides de la membrana (polienos y azoles) y la β -glucano sintasa (equinocandinas).

Se ha informado ampliamente de resistencia a tanto los azoles como a los polienos dejando solas a las equinocandinas recientemente introducidas para combatir las infecciones fúngicas invasivas. A medida que aumenta el uso de equinocandinas, se producirá inevitablemente resistencia por hongos.

Se requiere la identificación de nuevas clases de agentes antifúngicos que prometan a los pacientes resultados terapéuticos positivos.

Los documentos WO 2006/123145, WO 2008/062182 y WO 2008/145963 desvelan agentes antifúngicos.

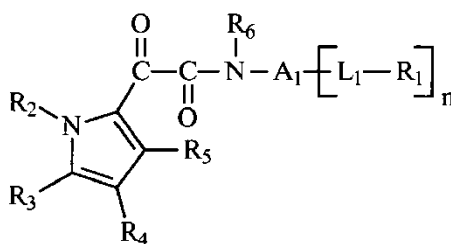
Los siguientes documentos mencionan compuestos de pirrol sin referencia a sus propiedades antifúngicas: Tetrahedron (2001), 57(27), 5873-5878, European Journal of Medicinal Chemistry (1998), 33(3), 201-207, documento WO 2008/106860, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(14), 3814-3818, documento US 2005090541 A1, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2002), 177(3), 545-553, Tetrahedron Letters (2000), 41(25), 4991-4995, documento WO 9633973, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1992), (17), 2175-87, Liebigs Annalen der Chemie (1991), (1), 67-70, documento US 3573294, Canadian Journal of Chemistry (1971), 49(6), 919-22, documentos FR 1556822, US

3458515, Journal of Heterocyclic Chemistry (1967), 4(3), 335-8, Organic Letters (2002), 4(7), 1103-1105, Tetrahedron (1978), 34(2), 241-5, documento US 3202654, Dannhardt y col., Arch. Pharm. 327, 509-514 (1994) y Dannhardt y col., Chemiker Zeitung 110 (1986) n° 3.

5 Resumen de la invención

Los presentes inventores han encontrado que ciertos compuestos de pirrol, y combinaciones de estos compuestos de pirrol con agentes antifúngicos conocidos, son antifúngicos. En particular, los compuestos inhiben el crecimiento de hongos patógenos humanos tales como *Aspergillus* y, por tanto, pueden usarse para tratar infección y enfermedad fúngica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica:



(I)

15

en la que:

20 R1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o sustituidos, o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4;

A1 representa un enlace o un grupo fenilo, naftilo, grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido;

A2 y A3 son iguales o diferentes y representan cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo arilo C₆-C₁₀ o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

25 A4 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 o 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo seleccionado de >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR7) en la que R7 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);

L1 representa un enlace, un grupo alquilenilo C₁-C₆ en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', o un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros en el que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir;

30 L2 representa -NR', -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R'', -CONR'R''- o -SO₂;

L3 representa un enlace o un grupo alquilenilo C₁-C₄ en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O-, -S- o -NR';

n es 1;

35 R6 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R5 representa un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado de arilo C₆-C₁₀, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₆, hidrógeno, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;

B1 representa un grupo arilo C₆-C₁₀ sin sustituir o sustituido;

B2 representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

40 B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 o 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo seleccionado de >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11) en la que R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);

R2 y R3 junto con los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo de piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo;

45 R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o CF₃ en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

Y representa alquilenilo C₁-C₈, alquilenilo C₂-C₈ o alquinileno C₂-C₈;

Z representa halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -OCOR', -CN, -CF₃, -NSO₂R', -OCONR'R'' o -CR'=NOR'';

50 a menos que se especifique de otro modo, R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₈;

a menos que se especifique de otro modo, un grupo o resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo puede estar sustituido o sin sustituir; y en la que:

55

un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido es un dicho grupo o resto alquilo, alquenilo o

alquinilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄, -S(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -CONR'R' y -NR'CO(alquilo C₁-C₄) en las que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir, en la que los sustituyentes sobre un grupo o resto alquilo, alqueno o alquinilo sustituido están ellos mismos sin sustituir o, el caso de sustituyentes alcoxi C₁-C₄, pueden estar adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir;

un grupo cicloalquilo sustituido es dicho grupo cicloalquilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento;

un grupo o resto arilo o heteroarilo sustituido es dicho grupo o resto arilo o heteroarilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z.

Preferentemente, A1 representa un grupo fenilo, naftilo, grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido.

La invención también proporciona el uso de un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.

La invención también proporciona un procedimiento de control de una enfermedad fúngica en una planta, procedimiento que comprende aplicar al sitio de la planta un derivado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal agrícola aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un segundo agente antifúngico. La invención también proporciona el uso de un derivado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal agrícola aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un segundo agente antifúngico, como un fungicida agrícola.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un segundo agente antifúngico. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un segundo agente antifúngico.

En las combinaciones de la invención, el derivado de pirrol de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto antifúngico y se denomina algunas veces el "primer agente antifúngico", para distinguirlo del segundo agente antifúngico descrito después. En las combinaciones, composiciones y productos de la invención, el primer agente antifúngico es diferente del segundo agente antifúngico.

En las terapias de combinación de la invención, preferentemente el derivado de pirrol de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente antifúngico se formulan para administración simultánea o sucesiva. Preferentemente, la combinación del derivado de pirrol de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente antifúngico son para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad fúngica.

La invención proporciona además un producto que comprende un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico para uso separado, simultáneo o secuencial en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) un pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un segundo agente antifúngico, y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad fúngica.

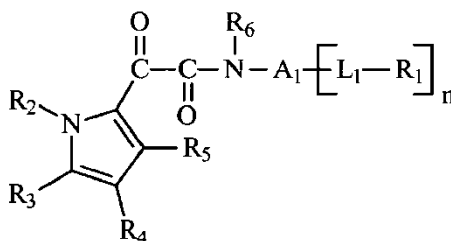
La invención también proporciona el uso de un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedad fúngica. La invención también proporciona el uso de un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para administración con un segundo agente antifúngico en el tratamiento o prevención de enfermedad fúngica. Alternativamente, la invención proporciona el uso de un agente antifúngico (correspondiente al segundo agente antifúngico mencionado anteriormente) en la fabricación de un medicamento para administración con un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o prevención de enfermedad fúngica.

También se desvela un procedimiento de tratamiento de una enfermedad fúngica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente antifúngico que es un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico. Además, la invención se refiere a un kit que comprende, en mezcla o en recipientes separados, un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico.

La invención también proporciona un compuesto, que es un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o animal por terapia. En esta realización, R6 es hidrógeno; A1 es un enlace o un grupo fenilo, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido; R2 es como se ha definido anteriormente; R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -OR', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o CF₃, y R', R", Y y Z son como se han definido anteriormente; con la condición de que (i) si A1 es un enlace, -L1-R1 no es hidrógeno, y (ii) el compuesto no es

ácido 2-[6-(4-clorofenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-α-glioxolo-hidroxiámico;
 ácido N-metil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico; o
 ácido N-terc-butil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico.

La invención también proporciona un compuesto, que es un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéutica o agrícola aceptable del mismo:



(I)

en la que R1, L1, n y R5 son como se han definido anteriormente;

A1 es un enlace o un grupo fenilo, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido;

R6 representa hidrógeno;

R2 junto con R3 y los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo de piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo;

R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -CN, -NO₂, -NR'R" o CF₃ en las que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

en la que Y, Z y, a menos que se especifique de otro modo, R' y R" son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y

a menos que se especifique de otro modo, un grupo o resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir; y en la que:

un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido es dicho grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄, -S(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -CONR'R' y -NR'CO(alquilo C₁-C₄) en las que R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir, en las que los sustituyentes sobre un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido están ellos mismos sin sustituir o, el caso de sustituyentes alcoxi C₁-C₄, pueden estar adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir;

un grupo cicloalquilo sustituido es dicho grupo cicloalquilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento;

un grupo o resto fenilo o heterociclilo sustituido es dicho grupo o resto fenilo o heterociclilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z; con la condición de que

- si A1 es un enlace, L1-R1 no es hidrógeno y;
- el compuesto no es

ácido 2-[6-(4-clorofenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-α-glioxolo-hidroxiámico;
 ácido N-metil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico; o
 ácido N-terc-butil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico. También se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente agrícola aceptable, opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C₁-C₈ puede ser lineal o ramificado, pero es preferentemente lineal. Es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, lo más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₃. Tales grupos y restos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, además de pentilo, por ejemplo, CH₂C(CH₃)₃, hexilo, heptilo y octilo e isómeros de los mismos. Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilenilo C₁-C₈ es un grupo o resto alquilo divalente como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo o resto alquilenilo C₁-C₄ tal como metileno, etileno o propileno.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alqueno C₂-C₈ puede ser lineal o ramificado, pero es preferentemente lineal. Contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Es preferentemente un grupo alqueno C₂-C₆, más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₄, lo más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₃. Tales grupos y restos alqueno adecuados incluyen vinilo, alilo, propenilo, butenilo, por ejemplo, CH₂C(Me)=CH₂, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo e isómeros de los mismos.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquino C₂-C₈ puede ser lineal o ramificado, pero es preferentemente lineal. Contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Es preferentemente un grupo alquino C₂-C₆, más preferentemente un grupo alquino C₂-C₄, lo más preferentemente un grupo alquino C₂-C₃. Tales grupos y restos alquino adecuados incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo e isómeros de los mismos.

Un grupo o resto alquilo, alqueno o alquino puede estar sustituido o sin sustituir. Normalmente, lleva hasta tres sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes. Sustituyentes adecuados están preferentemente ellos mismos sin sustituir e incluyen halógeno tal como flúor, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi y propoxi, -S(alquilo C₁-C₄) tal como -SMe, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), fenilo, heterociclo de 5 o 6 miembros tal como piridinilo, -CONR'R" y -NR'CO(alquilo C₁-C₄) en las que R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir. Preferentemente, R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo. Más preferentemente, R' representa hidrógeno y R" representa metilo. Ejemplos de estos sustituyentes incluyen sustituyentes sin sustituir tales como halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, amino, -S(alquilo C₁-C₄) (por ejemplo, -SMe), fenilo, piridinilo, -COO(alquilo C₁-C₄) (por ejemplo, -COOMe, -COOEt y -COOPr), -CONR'R" (por ejemplo, -CONHMe), -NR'CO(alquilo C₁-C₄) (por ejemplo, -NHCOMe), (alquil C₁-C₄)amino y di(alquil C₁-C₄)amino, y alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi o propoxi que están ellos mismos sin sustituir o adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir. Se prefieren alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi o etoxi, halógeno, tal como flúor, e hidroxilo. Otros grupos preferidos incluyen fenilo sin sustituir o piridinilo, -NMe₂, -COOR' en la que R' es alquilo C₁-C₃, -CONHMe y -NHCOMe.

En una realización preferida, sustituyentes adecuados en un grupo o resto alquilo, alqueno o alquino están preferentemente ellos mismos sin sustituir e incluyen halógeno tal como flúor, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi o etoxi, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄). Ejemplos preferidos de estos sustituyentes incluyen sustituyentes sin sustituir tales como halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino y di(alquil C₁-C₄)amino, y alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi o etoxi que están ellos mismos sin sustituir o adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir. Los preferidos son alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi o etoxi, halógeno, tal como flúor, e hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ normalmente es un grupo cicloalquilo C₄, C₅ o C₆, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅ o C₆. Normalmente, un grupo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento. Si están presentes, preferentemente los sustituyentes están ellos mismos sin sustituir. Normalmente, un grupo cicloalquilo está sin sustituir.

Si Y es alquilenilo C₁-C₈, es preferentemente alquilenilo C₁-C₄, más preferentemente metileno o etileno.

Si Y es alqueno C₂-C₈, es preferentemente alqueno C₂-C₄, más preferentemente etenileno.

Si Y es alquino C₂-C₈, es preferentemente alquino C₂-C₄, más preferentemente etinileno.

Si R' o R" es alquilo C₁-C₈, es preferentemente alquilo C₁-C₄, más preferentemente metilo o etilo.

Si R' o R" es alqueno C₂-C₈, es preferentemente alqueno C₂-C₄, más preferentemente etenilo.

Si R' o R" es alquino C₂-C₈, es preferentemente alquino C₂-C₄, más preferentemente etinilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto arilo normalmente es fenilo o naftilo, más preferentemente fenilo.

Como se usa en el presente documento y a menos que se establezca de otro modo, un grupo o resto heterocíclico es un sistema de anillos de 5 a 12 miembros saturado o insaturado en el que el anillo contiene al menos un heteroátomo. Normalmente, el anillo contiene hasta tres o cuatro heteroátomos, por ejemplo, uno o dos heteroátomos, seleccionados de O, S y N. Así, un grupo o resto heterocíclico es normalmente un anillo de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, S y N. Tales grupos y restos heterocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, anillos de 5 a 8 miembros saturados monocíclicos, más preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, tales como tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidonilo, azepanilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y 1,4-diazepanilo, más preferentemente pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, azepanilo y 1,4-diazepanilo; anillos de 5 a 8 miembros al menos parcialmente insaturados monocíclicos, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, tales como furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y di- y tetrahidropiridinilo, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo; sistemas de anillos de 8 a 10 miembros bicíclicos tales como indolilo, benzofuranilo, quinolinilo e isoquinolinilo, por ejemplo, benzofuranilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Un grupo o resto heterocíclico o arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cada átomo del anillo puede estar sin sustituir o puede llevar uno o dos sustituyentes. Si se desea, un átomo de nitrógeno puede estar disustituido y un átomo de azufre puede estar sustituido, proporcionando un heteroátomo cargado. Normalmente, un grupo o resto heterocíclico o arilo lleva hasta tres sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes. El heterociclo puede conectarse al resto de la molécula por un enlace en cualquiera de sus posiciones de anillo disponibles.

Sustituyentes adecuados incluyen alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento. Sustituyentes preferidos en un grupo o resto arilo o heteroarilo son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, -CO₂R', -CONR'R", OCOR', hidroxilo, ciano, -NR'R", -COR', -NSO₂R', -O(alquenilo C₂-C₄), alquenilo C₂-C₄, -SO₂R', -OCONR'R" y -CR'=NOR" o alquilo C₁-C₆ o grupos alcoxi C₁-C₆ que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno, dos, o tres, por ejemplo, un grupo sin sustituir seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ y -O-(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), preferentemente hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ y -O-(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₂). Sustituyentes en A1 cuando A1 es distinto de un enlace también pueden incluir sustituyentes de fórmula -(alquil C₁-C₂)-O-(alquil C₁-C₄)-NR'R" en la que R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄. Tales sustituyentes preferidos que son específicos para el grupo A1 son aquellos de fórmula -CH₂-O-(alquil C₂-C₃)-NR'R" en la que R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo, o R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo metilo. A menos que se especifique de otro modo, los grupos arilo y heterocíclico no están sustituidos con otros grupos arilo o heterocíclico o con sustituyentes que contienen otros grupos arilo o heterocíclico.

Ejemplos de sustituyentes más preferidos sobre un grupo o resto arilo o heteroarilo son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, -NR'R", -CO₂R', -CONR'R", -OCONR'R", -OCOR', -COCF₃, hidroxilo y ciano, o alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos con un hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o grupo -O-(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₂) sin sustituir; en las que R' y R" están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alquilo C₁-C₄ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. Normalmente, está presente ninguno o un sustituyente ciano.

Como se usa en el presente documento, un halógeno normalmente es cloro, flúor, bromo o yodo, y es preferentemente cloro, flúor o bromo, más preferentemente cloro o flúor.

A1 representa un enlace, un fenilo, naftilo, un heterocíclico de 5 o 6 miembros o grupo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros, por ejemplo, un grupo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 miembros insaturado. Preferentemente, A1 representa un enlace o un grupo fenilo, naftilo, piridilo, piperidinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolinilo o quinolinilo. Preferentemente, A1 es distinto de un enlace. A1 normalmente es distinto de un derivado de penicilina, por ejemplo, distinto de un grupo oxo-tiazabicyclo-heptano u -octano. En una realización preferida, A1 representa fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, más preferentemente A1 representa fenilo, piridilo o piperidinilo. Lo más preferentemente, A1 representa fenilo.

- A1 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los grupos sin sustituir halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo, ciano, $-\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno C}_2\text{-C}_4)$, $-\text{alqueno C}_2\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}''$ y $-\text{CR}'=\text{NOR}''$, y de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ que están sin sustituir o sustituidos con otro grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir; en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. A1 también
- 5 puede estar sustituido con un grupo de fórmula $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_2)\text{-O}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-NR}''\text{R}''$ en la que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. Si está presente un sustituyente de fórmula $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_2)\text{-O}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-NR}''\text{R}''$, preferentemente no hay otros sustituyentes en el grupo A1. Normalmente, solo un grupo ciano está presente. Sustituyentes preferidos son alquilo
- 10 $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, $-\text{CO}_2\text{H}$ y halógeno, y un grupo de fórmula $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_2)\text{-O}(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-NR}''\text{R}''$. Sustituyentes más preferidos son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, $-\text{CO}_2\text{H}$ y halógeno. En una realización, A1 está sin sustituir.
- 15 Si L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, puede ligarse a A1 y R1 mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Grupos heterociclilo de 5 a 7 miembros preferidos son grupos saturados que contienen al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, uno o dos átomos de nitrógeno, en los que el grupo heterociclilo está ligado a al menos uno de A1 y R1, preferentemente ambos de A1 y R1, mediante un átomo de nitrógeno. Ejemplos de heterociclos adecuados para L1 incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo y 1,4-diazepanilo.
- 20 Ejemplos preferidos de heterociclos adecuados para L1 incluyen piperazinilo y 1,4-diazepanilo, especialmente piperidinilo. Si L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, normalmente está sin sustituir o sustituido con un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo y halógeno. Se prefieren sustituyentes hidroxilo. Preferentemente, si L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, está sin sustituir.
- 25 L1 es lo más preferentemente un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un grupo alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos $-\text{CH}_2-$ están independientemente sustituidos con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}'-$ en la que R' es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir. En una realización, L1 es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado, preferentemente un grupo piperazinilo o 1,4-diazepanilo.
- 30 Si L1 es un grupo alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos $-\text{CH}_2-$ están independientemente sustituidos con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}'-$, grupos adecuados incluyen grupos alqueno C_4 o C_5 en los que dos restos $-\text{CH}_2-$ (preferentemente uno o los dos restos $-\text{CH}_2-$ terminales) están sustituidos con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}'-$ en la que R' es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sin sustituir. Por ejemplo, grupos L1 preferidos en esta categoría incluyen $-\text{NMe-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe-}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe-}$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{NMe-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe-}$ y $-\text{NMe-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NMe-}$. Lo más preferentemente, L1 es piperazinilo.
- 35 R1 representa preferentemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, $-\text{COR}'$ o $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ sin sustituir o sustituidos, o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Más preferentemente, R1 representa hidrógeno, un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{CO}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ y $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$, o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Si L1 es un enlace, R1 representa preferentemente hidrógeno o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Si L1 es distinto de un enlace, R1 es preferentemente hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, un grupo alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{CO}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ sin sustituir, $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ sin sustituir o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$ o $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$. En una realización, R1 es preferentemente un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$ o $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$, más preferentemente un grupo $-\text{A}_2$.
- 40 En una realización preferida, R1 representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, $-\text{COR}'$ o $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ sin sustituir o sustituidos, o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Más preferentemente, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ y $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$, o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Si L1 es un enlace, R1 representa preferentemente $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$, $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$ o $-\text{A}_4$. Si L1 es distinto de un enlace, R1 es preferentemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, un grupo alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$ sin sustituir o un grupo $-\text{A}_2$, $-\text{L}_2\text{-A}_2$, $-\text{L}_3\text{-A}_2$ o $-\text{A}_2\text{-L}_3\text{-A}_3$.
- 50 Si R1 representa un grupo alquilo, alqueno o alquino es preferentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquino $\text{C}_3\text{-C}_6$, más preferentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, alquilo C_3 o C_4), alqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquino $\text{C}_3\text{-C}_6$. Los grupos alquilo, alqueno y alquino están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, amino, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CO_2H y $\text{CO}_2(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)$. Se prefiere halógeno, por ejemplo, flúor. Los sustituyentes están ellos mismos sin sustituir. Preferentemente, si R1 representa un grupo alquilo, alqueno o alquino, está sin sustituir.
- 60 A2 representa preferentemente cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Preferentemente, A2 representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros. Grupos heterociclilo preferidos incluyen anillos de 5 a 6 miembros saturados o insaturados monocíclicos, pudiendo cada uno contener uno, dos o tres, por ejemplo, uno o dos, heteroátomos seleccionados de N, O y S. Anillos 5 o 6 miembros insaturados incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furanilo, tioenilo, pirimidinilo y piridinilo, preferentemente piridinilo. Los anillos saturados son preferentemente anillos de 6 miembros, por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo, por
- 65

ejemplo, morfolinilo o tetrahidropiranilo. En una realización, A2 representa fenilo o piridinilo, especialmente piridinilo.

A2 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, OCOR' , hidroxilo, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno C}_2\text{-C}_4)$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{CR}'=\text{NOR}''$, o grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno, dos o tres, por ejemplo, un grupo sin sustituir seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, preferentemente hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)$.

Sustituyentes preferidos en A2 son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COCF}_3$, hidroxilo y ciano, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ que están sin sustituir o sustituidos con un grupo hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)$ sin sustituir; en las que R' y R'' están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir. Normalmente, ninguno o un sustituyente ciano está presente.

Sustituyentes particularmente preferidos en A2 son halógeno, $-\text{COCF}_3$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{NR}'\text{R}''$, y grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ que están sin sustituir o sustituidos con $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$ o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)$, en la que R' y R'' están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir. Los sustituyentes más preferidos son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, especialmente metilo.

En una realización, L2 representa $-\text{SO}_2-$.

En una realización, L3 representa un enlace o un grupo alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$ en el que ninguno, uno o dos restos $-\text{CH}_2-$ están independientemente sustituidos con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}'-$ en la que R' representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir. En otra realización, L3 representa un enlace o un grupo alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir. Preferentemente, L3 representa un enlace o metileno, etileno o propileno sin sustituir, por ejemplo, metileno o etileno sin sustituir, más preferentemente metileno sin sustituir. En el grupo $-\text{L}_3\text{-A}_2$, L3 representa preferentemente metileno, etileno o propileno sin sustituir, por ejemplo, metileno o etileno sin sustituir, más preferentemente metileno sin sustituir.

En una realización, A3 representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Grupos heterociclilo preferidos incluyen anillos de 5 a 6 miembros insaturados o saturados monocíclicos, cada uno de los cuales puede contener uno, dos o tres, por ejemplo, uno o dos, heteroátomos seleccionados de N, O y S. Se prefieren anillos de 5 o 6 miembros saturados, por ejemplo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo o piperazinilo, en particular morfolinilo y piperazinilo.

A3 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos sin sustituir seleccionados de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno } \text{C}_2\text{-C}_4)$, $-\text{alqueno } \text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{CR}'=\text{NOR}''$ en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. Normalmente, solo un grupo ciano está presente. Sustituyentes preferidos son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y halógeno.

A4 es preferentemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 átomo de carbono del anillo se ha sustituido con un grupo seleccionado de $>\text{C}(\text{=O})$, $>\text{S}(\text{=O})_2$, $>\text{C}(\text{=NOR}''_7)$ en la que R''_7 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $>\text{C}=\text{CH}_2$ o $>\text{C}(\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-})$. Preferentemente, A4 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 átomo de carbono del anillo se ha sustituido con $>\text{C}=\text{CH}_2$. Grupos A4 preferidos incluyen grupos dioxiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiiminopirrolidinilo, metilpiperidinilo, dioxoazaespirodecilo y oxadihidropirazolilo sin sustituir o sustituidos. Los grupos A9 pueden estar sin sustituir o sustituidos; más preferentemente están sin sustituir. Se prefiere metilpiperidinilo sin sustituir.

En una realización, R6 es hidrógeno o metilo, más preferentemente, R6 es hidrógeno.

En una realización, R5 es hidrógeno, fenilo, un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros monocíclico, un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sin sustituir o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido con un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$. Si R5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferentemente es $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_2)\text{-O}(\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_2)$, más preferentemente $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OMe}$. Más preferentemente, R5 es hidrógeno, fenilo, un anillo de heterociclilo de 5 a 8 miembros monocíclico, un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sin sustituir. El anillo de heterociclilo normalmente es piridinilo, tiofenilo, furanilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo. El grupo cicloalquilo normalmente es ciclobutilo, que está él mismo preferentemente sin sustituir. Los grupos fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$ o ciano, en las que R' y R'' están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. Normalmente, solo un sustituyente ciano está presente. Lo más preferentemente, R5 es hidrógeno o un fenilo sin sustituir.

En otra realización, R5 es hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sin sustituir, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropiranilo sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ sin sustituir o ciano, por ejemplo, halógeno,

alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. En esta realización, R5 es, por ejemplo, hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido o piridinilo, tiofenilo o furanilo sin sustituir.

Preferentemente en esta realización, R5 es hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropirano sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o ciano, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, o R5 es un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄. En esta realización, R5 es, por ejemplo, hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido o piridinilo, tiofenilo o furanilo sin sustituir, o es un grupo -CH₂-CH₂-OMe.

En otra realización, R5 es un grupo -B1-B2 o -B3. Si R2 es -B1-B2, B1 es normalmente un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. Más preferentemente, B1 es un grupo fenilo sin sustituir. Si R5 es -B1-B2, B2 es normalmente un grupo fenilo sin sustituir o sustituido o heterociclilo de 5 a 6 miembros, más preferentemente un grupo fenilo, piperazinilo o morfolinilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, un grupo fenilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido. Si está sustituido, sustituyentes preferidos son 1 o 2 grupos seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, más preferentemente átomos de halógeno o grupos alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂, más preferentemente grupos alquilo C₁-C₂ tales como metilo.

Si R5 es B3, normalmente B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros en el que 1 o 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con >C(=O)-, >S(=O)₂-, >C(=NOR11), >C(NR11), >C(=CH₂) o >C(-OCH₂CH₂O-) en las que R11 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Preferentemente, R11 es hidrógeno o alquilo C₁-C₂, más preferentemente hidrógeno o metilo. Si R5 es B3, más preferentemente B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros en el que 1 átomo de carbono del anillo está sustituido con >C(=O)-, >S(=O)₂-, >C(=NOR11), >C(NR11), >C(=CH₂) o >C(-OCH₂CH₂O-) en las que R11 es hidrógeno o alquilo C₁-C₂, más preferentemente 1 átomo de carbono del anillo está sustituido con >C(=O). Un grupo B3 preferido es oxo-dihidropiridinilo. Si R5 es B3, B3 puede estar sin sustituir o sustituido. Preferentemente, está sin sustituir.

El anillo de heterociclilo formado por R2 y R3 puede estar sin sustituir o sustituido en cualquier átomo del anillo. Normalmente, ninguno, uno o dos sustituyentes están presentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el anillo de R2/R3 son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, -CO₂R', -CONR'R", OCOR', hidroxilo, ciano, -NR'R", -COR', -NSO₂R', -O(alqueno C₂-C₄), alqueno C₂-C₄, -SO₂R', -OCONR'R" y -CR'=NOR" o grupos alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno, dos o tres, por ejemplo, un grupo sin sustituir seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄ y -O-(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), preferentemente hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ y -O-(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₂).

Sustituyentes preferidos son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, -NR'R", -CO₂R', -CONR'R", -OCONR'R", -OCOR', -COCF₃ e hidroxilo, o alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir; en las que R' y R" están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alquilo C₁-C₄ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. Sustituyentes más preferidos son halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir (por ejemplo, metilo) y grupos alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, en particular metilo.

Si R4 es fenilo, el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido en cualquier átomo del anillo, por ejemplo, con uno, dos o tres sustituyentes. Sustituyentes preferidos son sustituyentes sin sustituir seleccionados de halógeno, -NR'R", -CO₂R', -CONR'R", -OCONR'R", -OCOR', -COCF₃ e hidroxilo, o alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir; en las que R' y R" están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alquilo C₁-C₄ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. Sustituyentes más preferidos son halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir (por ejemplo, metilo) y grupos alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, en particular metilo o metoxi. Más preferentemente, el anillo de arilo o heterociclilo está sin sustituir.

Preferentemente, R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -OR', -CO₂R', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃ en las que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En otra realización, R4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄, preferentemente hidrógeno. Si R4 puede estar sustituido, normalmente está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno, más preferentemente está sin sustituir.

En una realización, si R5 es fenilo o tienilo, entonces preferentemente R4 es hidrógeno. En otra realización, si R4 es preferentemente fenilo, R5 es hidrógeno.

Normalmente, Z es halógeno, OR', SR', -NR'R', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -OCOR' o CN, en las que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En una realización preferida de la invención, R1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sin sustituir, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4;

A1 representa un enlace, fenilo, naftilo, un grupo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo heterociclilo bicíclico 8 a 10 miembros;

A2 y A3 son iguales o diferentes y representan fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros;

5 A4 representa un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros en el que 1 átomo de carbono del anillo se ha sustituido con un grupo seleccionado de $>C(=O)$, $>S(=O)_2$, $>C(=NOR_7)$ en la que R_7 es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , $>C=CH_2$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$;

10 L1 representa un enlace, un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que está sin sustituir o sustituido con un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo y halógeno, o un grupo alquileo C_1-C_6 en el que ninguno, uno o dos grupos $-CH_2-$ están independientemente sustituidos con $-O-$ o $-NR'$, en la que R' es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sin sustituir o alquilo C_1-C_4 sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_4 sin sustituir;

L2 es como se ha definido anteriormente;

L3 representa un enlace o un grupo alquileo C_1-C_4 en el que ninguno, uno o dos restos $-CH_2-$ están independientemente sustituidos con $-O-$ o $-NR'$, en la que R' representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 sin sustituir; n es como se ha definido anteriormente;

15 R6 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 sin sustituir;

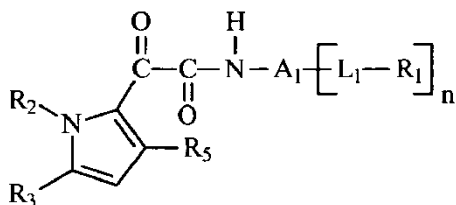
R5 representa hidrógeno, fenilo, un anillo de heterociclilo de 5 a 8 miembros monocíclico, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir, un alquilo C_1-C_8 sin sustituir o un alquilo C_1-C_8 sustituido con un alcoxi C_1-C_4 ;

20 R2 y R3 son como se han definido anteriormente; y R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, o un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alqueno C_2-C_4 , $-OR'$, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, $-COR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'R''$ o $-CF_3$, en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

25 en la que los anillos de arilo y heterociclilo formados por A1, A2, A3, A4, R5, R2 o R2 y R3 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno sin sustituir, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $OCOR'$, hidroxilo, ciano, $-NR'R''$, $-COR'$, $-NSO_2R'$, $-O(\text{alqueno } C_2-C_4)$, alqueno C_2-C_4 , $-SO_2R'$, $-OCONR'R''$ y $-CR'=NOR''$, y de grupos alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos sin sustituir seleccionados de hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y $-O(\text{alquil } C_1-C_4)-O(\text{alquilo } C_1-C_2)$, y en la que el grupo A1 puede estar sustituido adicionalmente o alternativamente con un grupo de fórmula $-(\text{alquil } C_1-C_2)-O(\text{alquil } C_1-C_4)-NR'R''$ en la que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_1-C_4 .

30 En esta realización preferida, R1 representa más preferentemente alquilo C_1-C_8 sin sustituir, alqueno C_2-C_8 , alqueno C_2-C_8 , $-COR'$ o $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o un grupo $-A_2$, $-L_2-A_2$, $-L_3-A_2$, $-A_2-L_3-A_3$ o $-A_4$. Preferentemente, A1 representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros. Preferentemente, R5 representa hidrógeno, fenilo, un anillo de heterociclilo de 5 a 8 miembros monocíclico, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o alquilo C_1-C_8 sin sustituir. Preferentemente, R4 representa hidrógeno, halógeno, o un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alqueno C_2-C_4 , $-OR'$, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, $-COR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'R''$ o $-CF_3$, en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 . En esta realización preferida, preferentemente los anillos de arilo y heterociclilo formados por A1, A2, A3, A4, R5, R2 o R2 y R3 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno sin sustituir, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $OCOR'$, hidroxilo, ciano, $-NR'R''$, $-COR'$, $-NSO_2R'$, $-O(\text{alqueno } C_2-C_4)$, alqueno C_2-C_4 , $-SO_2R'$, $-OCONR'R''$ y $-CR'=NOR''$, y de grupos alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos sin sustituir seleccionados de hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y $-O(\text{alquil } C_1-C_4)-O(\text{alquilo } C_1-C_2)$.

45 Compuestos particularmente preferidos para su uso en la invención son derivados de pirrol de fórmula (Ia) y sales farmacéutica o agrícola aceptables de los mismos:



(IA)

en la que:

50 A1 representa un enlace, fenilo, naftilo, piridilo, piperidinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolinilo o quinolinilo, pudiendo cada uno estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_4 sin sustituir, alquilo C_1-C_4 sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, $-CO_2H$ y halógeno, o de un grupo de fórmula $-(\text{alquil } C_1-C_2)-O(\text{alquil } C_1-C_4)-NR'R''$ en la que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_1-

55

C₄;

n representa uno;

L1 representa un enlace, un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un grupo alquileo C₁-C₆ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR'- en la que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, y en el que el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo y halógeno;

si L1 es un enlace, R1 representa hidrógeno, -A2, -SO₂-A2, A2-L3-A3 o A4; y si L1 es distinto de un enlace, R1 representa hidrógeno o un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -SO₂-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;

A2 y A3 representan independientemente fenilo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, en la que A2 y A3 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los sustituyentes sin sustituir halógeno, -COCF₃, -CONR'R" y -NR'R", y de grupos alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos con -OH, -OMe, -OEt o -O(alquilo C₁-C₄)-O(alquilo C₁-C₂), en las que R' y R" están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alquilo C₁-C₄ sustituido con un hidroxilo o grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir;

L3 representa un enlace o metileno, etileno o propileno sin sustituir;

A4 representa dioxiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiiminopirrolidinilo, metileno piperidinilo, dioxoazaespirodecilo u oxadihidropirazolilo sin sustituir;

R5 representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropiranilo sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o R5 es un grupo alquilo C₁-C₈ que está sin sustituir o sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄; y

R2 y R3 son como se han definido anteriormente.

En esta realización más preferida, A1 es preferentemente distinto de un enlace. Más preferentemente, A1 representa fenilo, piridilo o piperidinilo, pudiendo cada uno estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ sin sustituir, alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, -CO₂H y halógeno. Preferentemente, si L1 es un enlace, R1 representa -A2, -SO₂-A2, A2-L3-A3 o A4; y si L1 es distinto de un enlace, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -SO₂-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3. Preferentemente, R5 representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropiranilo sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. Preferentemente, R2 y R3 junto con los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros al menos parcialmente saturado sustituido o sin sustituir como se ha definido anteriormente, estando los sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alcoxi C₁-C₄ sin sustituir.

Una realización particular de la invención se refiere a derivados de pirrol de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o animal por terapia. En esta realización, R6 es hidrógeno y A1 es un enlace o un fenilo sin sustituir o sustituido, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o grupo heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros. Preferentemente, A1 representa un fenilo sin sustituir o sustituido, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o grupo heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros insaturado. Más preferentemente, A1 representa un grupo fenilo, naftilo, piridilo, piperidinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolinilo o quinolinilo. Posibles sustituyentes en A1 son como se han definido anteriormente.

En esta realización, si A1 es un enlace, -L1-R1 no es hidrógeno. Preferentemente, si A1 es un enlace, -L1-R1 es distinto de hidrógeno, bencilo sin sustituir o sustituido, fenetilo sustituido o alquilo C₂-C₄ sin sustituir o sustituido. Más preferentemente, A1 no es un enlace.

En esta realización, R4 representa preferentemente hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -OR', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃ en las que R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En otra realización, R4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄, preferentemente hidrógeno. Si R4 puede estar sustituido, normalmente está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno, más preferentemente está sin sustituir.

En otra realización particular, la presente invención proporciona derivados de pirrol novedosos de fórmula (I) y sales farmacéutica o agrícola aceptables de los mismos. En esta realización, A1 es un enlace o un grupo fenilo, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido. Preferentemente, A1 representa un grupo fenilo, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros insaturado sin sustituir o sustituido. Más preferentemente, A1 representa un grupo fenilo, naftilo, piridilo, piperidinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolinilo o quinolinilo. Posibles sustituyentes en A1 son como se han definido anteriormente.

Si A1 es un enlace, -L1-R1 no es hidrógeno. Preferentemente, si A1 es un enlace, -L1-R1 es distinto de hidrógeno, bencilo sin sustituir o sustituido, fenetilo sustituido o alquilo C₂-C₄ sin sustituir o sustituido. Más preferentemente, A1 no es un enlace.

- 5 En esta realización, si A1 y L1 son ambos un enlace, R1 representa preferentemente alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o sustituidos, o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3. Más preferentemente, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄) o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3. Más preferentemente, R1 representa un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3. Grupos y sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo preferidos en estos grupos se han descrito anteriormente. A2, A3, L2 y L3 son como se han definido anteriormente.

En esta realización, R6 es hidrógeno.

- 15 En esta realización, R4 representa preferentemente hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -OR', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En otra realización, R4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄, preferentemente hidrógeno. Si R4 puede estar sustituido, normalmente está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno, más preferentemente está sin sustituir.

- 20 En otro aspecto de esta realización, si L1 es un enlace, R1 representa preferentemente hidrógeno, alquenilo C₂-C₈ sin sustituir o sustituido, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Más preferentemente, si L1 es un enlace, R1 representa hidrógeno, un grupo sin sustituir seleccionado de alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Lo más preferentemente, si L1 es un enlace, R1 representa hidrógeno o un grupo -A2, -L2-A2, A2-L3-A3 o A4.

- 25 En un aspecto preferido de esta realización particular, si L1 es un enlace, R1 representa preferentemente alquenilo C₂-C₈ sin sustituir o sustituido, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Más preferentemente, si L1 es un enlace, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Lo más preferentemente, si L1 es un enlace, R1 representa -A2, -L2-A2, -A2-L3-A3 o A4.

- 30 Si L1 es distinto de un enlace, R1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o sustituidos, o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Más preferentemente, si L1 es distinto de un enlace, R1 representa hidrógeno, un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₆ sustituido con -OMe o -OEt, o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Lo más preferentemente, si L1 es distinto de un enlace, R1 representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) sin sustituir, -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o un grupo -A2, L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3.

- 40 Alternativamente, si L1 es distinto de un enlace, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4. Lo más preferentemente, si L1 es distinto de un enlace, R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o un grupo -A2, L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3.

- 45 En otro aspecto preferido de esta realización, L1 es un enlace, -CH₂-, -NR', un grupo alquileo C₂-C₆ en el que ninguno, uno, dos o tres grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O-, -S- o -NR', o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, en el que R' es como se ha definido anteriormente. L1 representa preferentemente un enlace, -CH₂-, -NR', un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros o un grupo alquileo C₂-C₆ en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', en la que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir. Si L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, es preferentemente como se ha definido anteriormente.

- 50 En esta realización, L1 es lo más preferentemente -CH₂-, -NR', un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un grupo alquileo C₂-C₆ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', en la que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir.

- 60 Compuestos preferidos de esta realización son compuestos de fórmula (IA) como se han definido anteriormente, o sales farmacéutica o agrícolamente aceptables de los mismos, en la que si A1 es un enlace, (i) -L1-R1 no es hidrógeno, y (ii) si L1 es un enlace, R1 representa un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄) o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3.

- 65 Normalmente en esta realización, L1 representa un enlace, -CH₂-, -NR', un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un grupo alquileo C₂-C₆ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', en la que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, y en la que el grupo heterociclilo está

sin sustituir o sustituido con un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo y halógeno. Si L1 representa un grupo alquileo C₂-C₆ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', preferentemente es un grupo alquileo C₄ o C₅ en el que ninguno, uno o dos, más preferentemente uno o dos, grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR' en la que R' es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) incluyen:

- 10 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-metil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]pirazin-6-il)-2-oxo-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 15 2-Oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida,
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 20 *N*-{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida,
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 25 *N*-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 30 *N*-{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-[4-({2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 35 *N*-[4-({2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 40 *N*-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 45 *N*-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil]-metil-amino)-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 50 *N*-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil]-metil-amino)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 55 *N*-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 60 *N*-{4-[3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
N-{4-[3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-(1,5-dimetil-3-tiofen-2-il-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida,
 65 *N*-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,

N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,

N-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,

5 *N*-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,

N-{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,

N-{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida, y

10 sales farmacéutica y agrícolamente aceptables de los mismos.

Ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (I) incluyen:

15 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-metil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il)-2-oxo-acetamida,

N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,

N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)-acetamida, y

20 sales farmacéutica y agrícolamente aceptables de los mismos.

Pueden usarse compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales en forma enantiomérica o diaestereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros. Para evitar dudas, los compuestos de la invención pueden usarse, si se desea, en forma de solvatos. Además, para evitar dudas, los compuestos de la invención puede usarse en cualquier forma tautómera.

Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, salicílico, tricloroacético, pícrico, trifluoroacético, cinámico, pamoico, malónico, mandélico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, *p*-aminobenzoico o glutámico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos o cetoglutaratos. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) que son conocidas para el experto. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas, lisina, guanidina, dietanolamina y colina.

También están previstas como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables los hidratos que son capaces de formar los presentes compuestos.

Las sales de adición de ácido pueden obtenerse como productos directos de la síntesis de compuestos. Alternativamente, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y aislarse la sal evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando procedimientos conocidos para el experto.

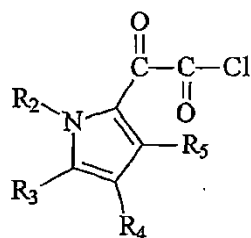
La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la invención. Un profármaco es un análogo de un compuesto de la invención que se convertirá *in vivo* en el compuesto activo deseado. Ejemplos de profármacos adecuados incluyen compuestos de fórmula (I) que se han modificado en un grupo ácido carboxílico para formar un éster, o en el grupo hidroxilo para formar un éster o carbamato. Otros procedimientos adecuados serán conocidos para aquellos expertos en la materia. Otros profármacos adecuados incluyen aquellos en los que un átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula (I) se cuaterniza mediante la adición de un grupo éster o éster alquílico. Por ejemplo, el átomo de nitrógeno de un grupo amina o anillo de heterocíclico en un sustituyente R1 o R5 puede cuaternizarse mediante la adición de un grupo -CH₂-O-COR, en la que R normalmente es metilo o *tert*-butilo.

Salas adecuadas de los compuestos de la invención incluyen aquellas mencionadas en el presente documento como ejemplos de sales farmacéutica y agrícolamente aceptables.

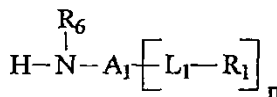
Los compuestos de la invención pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (III), en la que R6, A1, n, L1 y R1 son como se han definido anteriormente en este documento. Normalmente, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferentemente, el disolvente es diclorometano o

tetrahidrofurano y la base es trietilamina o piridina. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a 0 °C inicialmente mientras que los reactivos se añaden y a continuación se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Los compuestos de fórmula (III) normalmente están disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos. Detalles de la síntesis de ciertos compuestos de fórmula (III) se proporcionan más adelante en el presente documento.

5



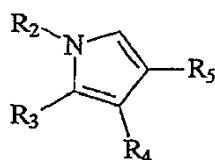
(II)



(III)

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente en este documento, con preferentemente cloruro de oxalilo. Normalmente, la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico. Preferentemente, el disolvente es diclorometano. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a 0 °C inicialmente mientras que se añaden los reactivos y a continuación se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa.

10



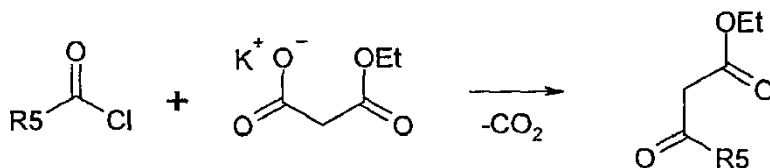
(IV)

15

La sección experimental proporciona ejemplos sintéticos específicos, y pueden prepararse otros compuestos de la invención por analogía con estos ejemplos sintéticos específicos y con referencia a la metodología sintética general tratada anteriormente. Algunos esquemas sintéticos generales adicionales y resúmenes de preparaciones de productos intermedios de anilina específicos son los siguientes:

20

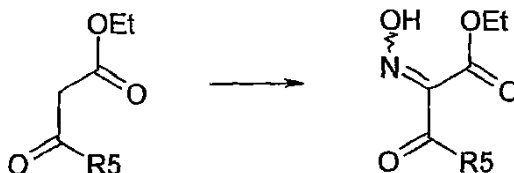
Preparación de β-cetoésteres:



25

Disolvente: acetonitrilo
Base: trietilamina
Reactivo adicional: cloruro de magnesio

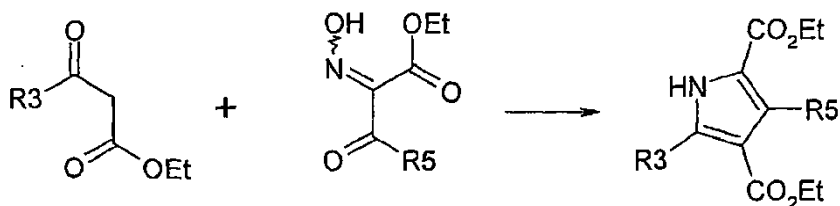
30 Preparación de oximas:



35

Reactivo: nitrito de sodio
Disolvente: ácido acético

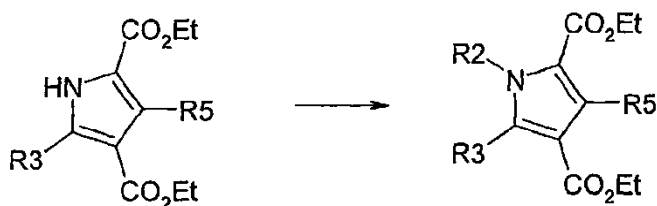
Preparación de diésteres de pirrol:



- 5 Reactivos: polvo de cinc, acetato sódico
 Disolvente: ácido acético
 Temperatura: 60-75 °C

N-alkilación de pirrol:

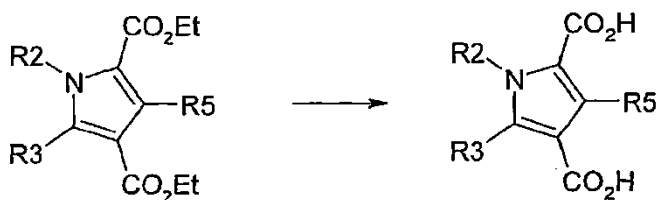
10



Reactivos/disolventes: hidruro de sodio, THF, 0 °C a temperatura ambiente; hidruro de sodio, DMF, 0 °C a 90 °C; carbonato de potasio, acetonitrilo, reflujo.

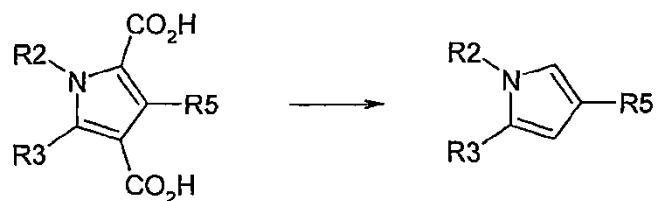
15

Hidrólisis del éster:



- 20 Reactivos: hidróxido sódico o potásico, agua/etanol o mezclas de agua/metanol, temperatura de reflujo.

Descarboxilación:



25

Disolvente: etanolamina
 Temperatura: 175-180 °C

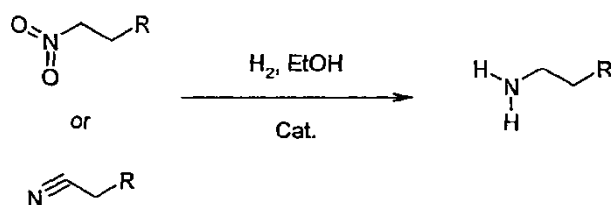
Aminas primarias:

30

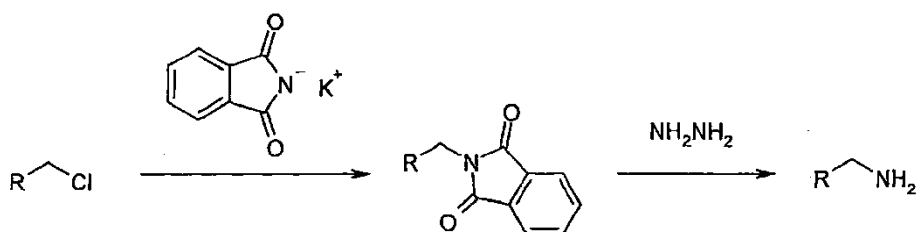
Hay un gran número de formas de preparación de alquilaminas primarias y muchos ejemplos están comercialmente disponibles. Dos de los ejemplos más comunes de la síntesis de aminas primarias son:

35

1. La reducción catalítica de nitrilos comercialmente disponibles y compuestos de nitró a la amina correspondiente:



2. Síntesis de Gabriel



5

Anilinas a modo de ejemplo requeridas para la preparación de varios compuestos preferidos de la invención podrían prepararse según las siguientes secuencias de reacciones:

10 4-[(4-Piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina y 2-cloropiridina, calentando en DMSO para dar 1-(4-nitro-fenil)-4-piridin-2-il-piperazina, a continuación hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol.

15 4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-4-metilpiridina, calentando en diglima para dar 1-(4-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina, a continuación hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol.

20

4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-metilpiridina, calentando en presencia de acetato de paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2-(N,N'-dimetilamino)bifenilo y carbonato de cesio en una mezcla de tolueno y THF para dar 1-(6-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina, a continuación hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol.

25

4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-5-metilpiridina, del mismo modo que la preparación de 4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina.

30

4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 2-amino-4-etilpiridina por tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico en presencia de cloruro sódico para proporcionar 2-cloro-4-etilpiridina, a continuación del mismo modo que la 4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina.

35

4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina:

A partir de 2-amino-6-etilpiridina, del mismo modo que 4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina.

40

N-{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-*N*-metil-benceno-1,4-diamina:

A partir de 1-cloro-4-nitrobenceno calentando en etilendiamina pura para dar *N*^{*} 1^{*}-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina, seguido de tratamiento con éster 4,6-dimetil-piridin-2-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (preparado según J. Org. Chem., 63, 10048-51 (1998) usando piridina como base) en diglima a reflujo para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina. La dimetilación con yoduro de metilo en THF en presencia de hidruro de sodio seguido de hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

45

50

N-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etil]-benceno-1,4-diamina:

A partir de 2-cloro-4,6-dimetilpiridina mediante tratamiento con etanolamina e hidróxido sódico en una mezcla de agua y dioxano para proporcionar 2-(4,6-dimetil-piridin-2-iloxi)-etilamina, seguido de calentamiento con 1-fluoro-4-nitrobenceno en etanol para dar [2-(4,6-dimetil-piridin-2-iloxi)-etil]-(4-nitro-fenil)-amina. La amina libre se protege como una trifluoroacetamida mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético e hidruro de sodio en THF, a continuación el grupo nitro se reduce con polvo de cinc en presencia de cloruro de amonio en etanol. Tras el acoplamiento con el cloruro de ácido apropiadamente seleccionado, un tratamiento final con hidróxido de litio en metanol elimina la trifluoroacetamida para dar el compuesto descrito final.

[2-((4-Amino-fenoxi)-etil)-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil]-amina:

A partir de 4-nitrofenol por eterificación con ácido bromoacético en presencia de hidruro de sodio en THF, formación de cloruro de ácido con cloruro de tionilo y DMF catalítica y formación de amida con 2-amino-4,6-dimetilpiridina en trietilamina y cloroformo para dar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenoxi)-acetamida. La amida se reduce con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo, la amina resultante se metila con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio en THF, y finalmente la hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenilamina:

A partir de 4-nitrofenol por eterificación con 1,2-dibromoetano, con carbonato de potasio como base en 2-butanona para dar 1-(2-bromo-etoxi)-4-nitro-benceno, seguido de O-alkilación de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridina usando carbonato de potasio en DMF para dar 2,4-dimetil-6-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina. La reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) en una mezcla de etanol y acetato de etilo da la anilina requerida.

N-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-ilamino)-etil]-*N*-metil-benceno-1,4-diamina:

A partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno calentando con glicina a reflujo en una mezcla de bicarbonato sódico acuoso y dioxano para dar ácido (4-nitro-fenilamino)-acético, seguido de tratamiento con formaldehído y ácido fórmico a reflujo para dar ácido [metil-(4-nitro-fenil)-amino]-acético. El tratamiento con cloruro de tionilo y DMF catalítica para dar el cloruro de ácido seguido de formación de amida con 2-amino-4,6-dimetilpiridina en trietilamina y cloroformo da *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-2-(4-nitro-fenilamino)-acetamida. La amida se reduce con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo, a continuación la hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

N-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-ilamino)-etil]-benceno-1,4-diamina:

A partir de 4-nitroanilina mediante tratamiento con cloruro de etiloxalilo en trietilamina y THF para dar éster etílico del ácido *N*-(4-nitro-fenil)-oxalámico, seguido de aminólisis con 2-amino-4,6-dimetilpiridina en trietilamina a reflujo para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N'*-(4-nitro-fenil)-oxalámina. A continuación, las amidas se reducen con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo, la amina libre se protege como trifluoroacetamida mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético e hidruro de sodio en THF, a continuación el grupo nitro se reduce con polvo de cinc en presencia de cloruro de amonio en etanol. Tras el acoplamiento con el cloruro de ácido apropiadamente seleccionado, un tratamiento final con hidróxido de litio en metanol elimina la trifluoroacetamida para dar el compuesto descrito final.

N-{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-benceno-1,4-diamina:

A partir de ácido (4-nitro-fenilamino)-acético (preparado como se ha descrito anteriormente) mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético y hidruro de sodio en THF para dar ácido [(4-nitro-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-acético, seguido de la formación de cloruro de ácido con cloruro de tionilo en cloroformo y acoplamiento con (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amina para dar *N*-{[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-carbamoi]-(metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-nitro-fenil)-acetamida}. El tratamiento con hidróxido de litio en metanol elimina la trifluoroacetamida, a continuación la amida se reduce con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo para dar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-*N'*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina. La hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

[3-((4-Amino-fenil)-propil)-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil]-amina:

Alquilación de malonato de dietilo con bromuro de 4-nitrobencilo usando hidruro de sodio en THF, seguido de hidrólisis del éster con hidróxido sódico en agua y etanol, a continuación calentamiento del diácido resultante a su punto de fusión produciendo la descarboxilación da ácido 3-(4-nitro-fenil)-propiónico. La conversión en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo en DCM y acoplamiento con 2-amino-4,6-

dimetilpiridina proporciona *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-3-(4-nitro-fenil)-propionamida. La reducción de amida con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo, metilación de la amina resultante con yoduro de metilo e hidruro de sodio en THF y finalmente la hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

5

4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina:

10

A partir de 1-cloro-4-nitrobenceno y [1,4]diazepano (homopiperazina) calentando en *n*-butanol a reflujo para dar 1-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepano, seguido de reacción con 2-cloro-4,6-dimetilpiridina calentando en presencia de acetato de paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2-(*N,N'*-dimetilamino)bifenilo y carbonato de cesio en una mezcla de tolueno y THF para dar 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepano, y finalmente la reducción con cloruro de estaño (II) en una mezcla de etanol y acetato de etilo da la anilina requerida.

15

N-{3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-*N*-metil-benceno-1,4-diamina:

20

A partir de metil-(4-nitro-fenil)-amina y ácido acrílico calentando con ácido sulfúrico catalítico para dar ácido 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propiónico, formación de cloruro de ácido con cloruro de tionilo en DCM y acoplamiento con (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amina para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-3-[metil-(4-nitrofenil)-amino]-propionamida. La reducción de amida con borano-sulfuro de dimetilo en THF a reflujo e hidrogenación catalítica sobre níquel Raney en metanol da la anilina requerida.

Todos los materiales de partida citados en las reacciones descritas anteriormente están disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos.

25

En una realización, la presente invención proporciona combinaciones del derivado de pirrol de fórmula (I) o (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otro agente antifúngico. Así, el derivado de pirrol de fórmula (I) o (IA) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (también denominado en el presente documento el primer agente antifúngico) está presente en las combinaciones, composiciones y productos de la invención con un segundo agente antifúngico. El segundo agente antifúngico usado en la invención puede ser cualquier agente antifúngico adecuado que el experto juzgara que es útil en las circunstancias. Clases particularmente adecuadas de agentes antifúngicos incluyen azoles, polienos, inhibidores del nucleótido purina, inhibidores del nucleótido pirimidina, inhibidores de manano, inhibidores del factor de elongación de proteínas, inhibidores de quitina sintasa, inhibidores de la beta-glucano sintasa, equinocandinas, alilaminas, anticuerpos anti-HSP90, productos de proteínas bactericidas/inductores de la permeabilidad y polioxinas. Otros agentes antifúngicos adecuados que no se encuentran dentro de las clases anteriores incluyen los compuestos AN2690, AN2718 e icofungipen.

30

35

Azoles preferidos son clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, terconazol y voriconazol. Equinocandinas preferidas son anidulafungina, caspofungina y micafungina. Alilaminas preferidas son terbinafina, butenafina, amorolfina y naftifina. Polienos preferidos son anfotericina B y nistatina. Un ejemplo preferido de un inhibidor de nucleótidos de purina o pirimidina es flucitosina. Un inhibidor de manano preferido es pradamicina. Un inhibidor del factor de elongación de proteínas preferido es sordarina y análogos de la misma. Una polioxina preferida es nicomicina Z.

45

Segundos agentes antifúngicos particularmente preferidos son caspofungina, micafungina, anfotericina B, voriconazol, posaconazol, fluconazol e itraconazol. Ejemplos de combinaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula (IA) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido anteriormente con un segundo agente antifúngico seleccionado de caspofungina, micafungina, anfotericina B, voriconazol, posaconazol, fluconazol e itraconazol.

50

Los compuestos de la invención tienen actividad antifúngica. Por consiguiente, pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a una enfermedad fúngica, procedimiento que comprende administrar ha dicho sujeto una cantidad eficaz de un derivado de pirrol de fórmula (I) o (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos pueden usarse en combinación con un segundo agente antifúngico, según se desee.

55

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un hongo, por ejemplo, un ascomiceto. Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de los géneros *Absidia*; *Acremonium*; *Alternaria*; *Aspergillus*; *Bipolaris*; *Blastomyces*; *Blumeria*; *Candida*; *Cladosporium*; *Coccidioides*; *Colletotrichum*; *Cryptococcus*; *Curvularia*; *Encephalitozoon*; *Epicoccurn*; *Epidermophyton*; *Exophiala*; *Exserohilum*; *Fusarium*; *Histoplasma*; *Leptosphaeria*; *Microsporium*; *Mycosphaerella*; *Neurospora*; *Paecilomyces*; *Penicillium*; *Phytophthora*; *Plasmopara*; *Pneumocystis*; *Pyricularia*; *Pythium*; *Puccinia*; *Rhizoctonia*; *Rhizomucor*; *Scedosporium*; *Scopulariopsis*; *Trichophyton*; *Trichosporon*; y *Ustilago*.

65

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Aspergillus* o *Candida*.

5 Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de las especies
Absidia corymbifera; *Acremonium spp*; *Alternaria alternata*; *Aspergillus flavus*; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus*
nidulans; *Aspergillus niger*; *Aspergillus parasiticus*; *Aspergillus terreus*; *Bipolaris spp*; *Blastomyces dermatitidis*;
Blumeria graminis; *Candida albicans*; *Candida glabrata*; *Candida krusei*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*;
Cladosporium cladosporoides; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Curvularia*
lunata; *Colletotrichum trifolii*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*;
10 *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala spp*; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*;
Fusarium sporotrichoides; *Histoplasma capsulatum*; *Leptosphaeria nodorum*; *Microsporum canis*; *Mycosphaerella*
graminicola; *Paecilomyces lilanicus*; *Paecilomyces varioti*; *Penicillium chrysogenum*; *Phytophthora capsici*;
Phytophthora infestans; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jiroveci*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia*
15 *oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor spp*; *Rhizopus spp*; *Scedosporium apiospermum*;
Scedosporium prolificans; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton interdigitale*;
Trichophyton rubrum; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigelii*; y *Ustilago maydis*.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por *Aspergillus fumigatus*.

20 Ejemplos de enfermedades fúngicas, que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención,
incluyen tanto infecciones sistémicas como superficiales. Las enfermedades fúngicas incluyen enfermedades
fúngicas invasivas producidas por especies de *Aspergillus* y *Candida* tales como aspergilosis o candidiasis, pero
también formas locales de estas infecciones. Los compuestos de la invención son particularmente útiles contra
25 enfermedades producidas por especies de *Aspergillus*, para las que se requiere un fármaco fungicida que tenga
menor toxicidad que la anfotericina. La invención también proporciona el tratamiento de infecciones dermatológicas.

En una realización, los compuestos de la invención son para su uso en la prevención o tratamiento de una
enfermedad producida por especies de *Aspergillus*.

30 Las enfermedades producidas por especies de *Aspergillus* incluyen enfermedades producidas por *A. fumigatus*, *A.*
flavus, *A. terreus* y *A. niger*.

Las enfermedades producidas por especies de *Candida* incluyen enfermedades producidas por *C. albicans*, *C.*
35 *glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

Ejemplos de infecciones sistémicas que podrían prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención
incluyen: candidiasis sistémica; aspergilosis pulmonar, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos tales como
receptores de médula ósea o pacientes con SIDA; aspergilosis sistémica; meningitis criptocócica; mucomicosis
rinocerebral; blastomicosis; histoplasmosis; coccidiomicosis; paracoccidiomicosis; lobomicosis; esporotricosis;
40 cromoblastomicosis; feohifomicosis; zigomicosis; criptococosis y esporotricosis diseminada.

Ejemplos de infecciones superficiales, que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención,
incluyen: gusano del anillo; pie de atleta; tiña de las uñas (infección de la uñas); candidiasis de la piel, boca o vagina;
y candidiasis mucocutánea crónica.

45 Ejemplos de enfermedades o afecciones que se producen por hongos o en las que los hongos agravan una
respuesta alérgica, y que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención, incluyen asma
broncopulmonar alérgica (ABPA); asma, rinosinusitis y sinusitis.

50 La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y un
vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica normalmente contiene hasta el
85 % en peso de un compuesto de la invención. Más normalmente, contiene hasta el 50 % en peso de un
compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y están libres de pirógenos. Si
un compuesto de la invención puede existir como isómeros ópticos, las composiciones farmacéuticas
55 proporcionadas por la invención normalmente contienen un isómero óptico sustancialmente puro.

En una realización, la composición comprende adicionalmente un segundo agente antifúngico. En esta realización,
el pirrol y el segundo agente antifúngico no necesitan estar presentes en la mezcla en una única composición. Sin
embargo, el pirrol y el segundo agente antifúngico se formulan preferentemente para administración simultánea o
60 sucesiva.

Los compuestos, combinaciones, composiciones y productos de la invención pueden administrarse en una variedad
de formas de dosificación. Así, pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos,
pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos,
combinaciones, composiciones y productos de la invención también pueden administrarse parenteralmente, tanto
65 subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraesternalmente, transdérmicamente como por

técnicas de infusión. Los compuestos, combinaciones, composiciones y productos también pueden administrarse como supositorios. Los compuestos, combinaciones, composiciones y productos pueden administrarse por inhalación en forma de un aerosol mediante un inhalador o nebulizador.

- 5 Un compuesto de la invención, y opcionalmente un segundo agente antifúngico, normalmente se formula para administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas; diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles;
- 10 aglutinantes; por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; tintas; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio
- 15 de procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película.

Dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser disoluciones, jarabes, emulsiones y suspensiones. Las disoluciones pueden contener agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas.

20 Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

- Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol; agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.
- 25

- 30 Las disoluciones para intravenosa o infusiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril y agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.

También se prevén nanoformulaciones.

35

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se administra a un paciente. Una dosis diaria típica es de hasta 200 mg, por ejemplo, hasta 100 mg o hasta 50 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, de 0,001 a 200 o 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, según la actividad del compuesto específico o combinación de agentes antifúngicos específicos usados, la edad, peso y afecciones del sujeto que va a tratarse, el tipo y gravedad de la enfermedad y la frecuencia y vía de administración. Preferentemente, los niveles de dosificación diarios son de hasta 200 mg, por ejemplo, hasta 150 mg, hasta 100 mg, hasta 50 mg o hasta 40 mg por kg de peso corporal. Los niveles de dosificación diarios son, por ejemplo, al menos 1 mg, al menos 2 mg o al menos 5 mg por kg de peso corporal. En una realización, el nivel de dosificación diario es de 0,05 mg a 2 g, preferentemente de 0,1 mg a 10 mg. Si se administra una combinación, el compuesto de la invención normalmente se administra en una cantidad de al menos 0,05 mg, preferentemente al menos 0,1 mg, 2 mg o al menos 5 mg. Un límite superior preferido de la cantidad de compuesto de la invención normalmente administrada es 200 mg, por ejemplo, 100 mg, 50 mg o 25 mg. El segundo agente antifúngico normalmente se administra a o por debajo de la dosis estándar usada para ese fármaco. Una ventaja de las combinaciones de la presente invención es que agentes antifúngicos conocidos pueden administrarse en dosis menores a las actualmente usadas, produciendo una reducción en los efectos tóxicos. El compuesto, combinación o composición de la invención normalmente se administra al paciente en una cantidad no tóxica.
- 40
- 45
- 50

- La presente invención también proporciona un procedimiento de control de una enfermedad fúngica de una planta, que comprende aplicar al sitio de la planta un derivado de pirrol de fórmula (I) o (IA) o una sal agrícolamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente antifúngico.
- 55

Los compuestos, combinaciones, composiciones y productos de la invención pueden aplicarse, por ejemplo, a las semillas de las plantas, al medio (por ejemplo, tierra o agua) en el que las plantas se cultivan, o al follaje de las plantas.

60

- Los compuestos, combinaciones, composiciones y productos de la invención se usan preferentemente en el tratamiento o prevención de enfermedades fúngicas. Ejemplos de enfermedades fúngicas de plantas que pueden controlarse usando los compuestos de la invención incluyen enfermedades fúngicas producidas por los siguientes patógenos de las plantas: *Blumeria graminis*; *Colletotrichum trifolii*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichioides*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*;
- 65

Pyricularia oryzae; Pythium ultimum; Rhizoctonia solani; Trichophyton rubrum; y Ustilago maydis.

La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal agrícolamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable. En una realización de la invención, la composición comprende además un segundo agente antifúngico. Dicha composición agrícola normalmente contiene hasta el 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más normalmente, contiene hasta el 50 % en peso de un compuesto de la invención. Cuando se usa en una composición agrícola, el experto podrá determinar fácilmente niveles de administración adecuados. Como ejemplos, el (los) agente(s) antifúngico(s) puede(n) usarse a un nivel de 5 g a 10 kg por hectárea, por ejemplo, de 10 g a 5 kg por hectárea, por ejemplo, de 100 g a 2 kg por hectárea.

Sales agrícolamente aceptables adecuadas incluyen sales con ácidos agrícolamente aceptables, tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. También pueden formarse sales con bases agrícolamente aceptables tales como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas. Una sal agrícolamente aceptable preferida es la sal de clorhidrato.

Los compuestos de la invención, y segundos agentes antifúngicos opcionales, pueden aplicarse en combinación con vehículos o diluyentes inertes, como en esprays acuosos, gránulos y formulaciones en polvo según la práctica establecida en la materia. Un espray acuoso se prepara normalmente mezclando un polvo humectable o formulación de concentrado emulsionable de un compuesto de la invención con una cantidad relativamente grande de agua para formar una dispersión.

Los polvos humectables pueden comprender una mezcla íntima finamente dividida de un compuesto de la invención, un vehículo sólido inerte y un agente tensioactivo. El vehículo sólido inerte se elige normalmente de entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de caolín, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas, sílice finamente dividida y silicatos purificados. Tensioactivos eficaces, que tienen capacidad de humectación, penetración y dispersión, están normalmente presentes en una formulación en polvo humectable en proporciones del 0,5 al 10 por ciento en peso. Entre los agentes tensioactivos comúnmente usados para este fin están las ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos y naftalenosulfonatos condensados, alquilbencenosulfonatos, alquilsulfatos y tensioactivos no iónicos tales como productos de condensación de óxido de etileno con alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables pueden comprender una disolución de un compuesto de la invención en un vehículo líquido que es una mezcla de un disolvente inmiscible en agua y un tensioactivo, que incluye un emulsionante. Disolventes útiles incluyen disolventes de hidrocarburo aromático tales como los xilenos, alquilnaftalenos, destilados de petróleo, disolventes de terpeno, éter-alcoholes y disolventes de éster orgánico. Los emulsionantes, dispersantes y humectantes adecuados pueden seleccionarse de las mismas clases de productos que se emplean en la formulación de polvos humectables.

Las formulaciones fungicidas contienen deseablemente del 0,1 por ciento al 95 por ciento en peso del compuesto de la invención, o en el caso de una combinación de agentes antifúngicos, el peso total de agente antifúngico, y del 0,1 al 75 por ciento de un vehículo inerte o tensioactivo. La aplicación directa a las semillas de la planta antes de la siembra puede llevarse a cabo en algunos casos mezclando tanto un compuesto sólido en polvo de la invención como una formulación en polvo con semilla para obtener un recubrimiento sustancialmente uniforme que es muy delgado y representa solo el uno o el dos por ciento en peso o menos, basado en el peso de la semilla. En algunos casos, sin embargo, un disolvente no fitotóxico tal como metanol se emplea convenientemente como vehículo para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención sobre la superficie de la semilla.

Si un compuesto de la invención, o en el caso de una combinación de agentes antifúngicos uno de los agentes antifúngicos usados, va a aplicarse a la tierra, como para protección de pre-emergencia, las formulaciones granuladas o polvos son algunas veces más convenientes que los esprays. Una formulación granulada típica comprende un compuesto de la invención disperso sobre un vehículo inerte tal como arcilla gruesamente molida o arcilla que se ha convertido en gránulos por tratamiento de un lecho de laminado del material en polvo con una pequeña cantidad de líquido en un tambor de granulación. En el procedimiento usual para preparar formulaciones granuladas, una disolución del compuesto activo se pulveriza sobre los gránulos mientras que están siendo agitados en un aparato de mezcla adecuado, después de lo cual los gránulos se secan con una corriente de aire durante la agitación continua. Las formulaciones en polvo emplean habitualmente esencialmente los mismos diluyentes inertes que los polvos y gránulos humectables, pero se mezclan bien en forma de polvo y normalmente no contienen emulsionantes. Los polvos pueden contener algunos agentes tensioactivos para facilitar la distribución uniforme del principio activo en la formulación y para mejorar la uniformidad y adhesión del recubrimiento de polvo sobre las semillas y plantas. La dispersión coloidal de las formulaciones en polvo en el aire se previene normalmente por la incorporación de una cantidad menor de un material aceitoso o ceroso en la formulación para producir la aglomeración de partículas de tamaño coloidal. De esta forma, el polvo puede aplicarse a semillas o plantas sin generación de un aerosol contaminante del aire.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los ensayos particulares usados en la sección de ejemplos se diseñan solo para proporcionar una indicación de la actividad antifúngica. Hay muchos ensayos disponibles para determinar tal actividad, y, por tanto, no es determinante un resultado negativo en un ensayo particular cualquiera.

5 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: Cloruro de 3-metoxipropionilo

10 Se añadió cloruro de tionilo (7,48 g, 64,46 mmoles) a una disolución de ácido 2-metoxi-propiónico (6,0 g, 57,69 mmoles) en cloroformo (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. A continuación se añadió cloroformo y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó a vacío proporcionando (6,0 g, 82 %) cloruro de 3-metoxipropionilo como un líquido incoloro.

Ejemplo de referencia 2: 3-(2-Furil)-3-oxo-propanoato de etilo

15 Se añadió gota a gota trietilamina (11,7 ml, 84,3 mmoles) a una suspensión de etilmalonato de potasio (13,4 g, 78,5 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) a 10 °C, seguido de la adición en porciones de cloruro de magnesio anhidro (9,12 g, 95,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La suspensión blanca resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de furano-2-carbonilo (5,0 g, 38,3 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) durante un periodo de 20 min. La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 ml), a continuación se disolvió en tolueno, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se acidificó con 13 % de ácido clorhídrico acuoso (50 ml). Después de agitar durante 15 min, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 13 % de ácido clorhídrico acuoso (2 × 50 ml), seguido de agua (2 × 25 ml) y se concentró a vacío proporcionando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 3-(2-furil)-3-oxo-propanoato de etilo (5,01 g, 72 %) como líquido amarillo pálido.

Ejemplos de referencia 3 a 8

30 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 2:

Ejemplo de referencia	Compuesto
3	3-Oxo-3-(2-tienil)propanoato de etilo
4	4-Metil-3-oxo-pentanoato de etilo
5	3-Oxo-3-tetrahidropiran-4-il-propanoato de etilo
6	3-Oxopentanoato de etilo
7	3-Oxohexanoato de etilo
8	5-Metoxi-3-oxo-pentanoato de etilo

Ejemplo de referencia 9: 2-Hidroxiimino-3-oxo-3-fenil-propanoato de etilo

35 Se añadió una disolución de nitrito de sodio (56,5 g, 0,815 moles) en agua (400 ml) a una disolución de acetato de etilbenzoilo (120 g, 0,625 moles) en ácido acético glacial (300 ml) a 0 - 10 °C durante un periodo de 2 h. El producto empezó a precipitar durante el transcurso de la adición y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió agua (2,5 l) y la mezcla se agitó durante otros 30 min y a continuación se filtró bajo succión. El sólido se lavó con agua (20 ml), éter de petróleo (200 ml) y a continuación se disolvió en cloroformo (700 ml). El filtrado se extrajo con cloroformo (2 × 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (2 × 200 ml), disolución de salmuera (2 × 250 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-hidroxiimino-3-oxo-3-fenil-propanoato de etilo (122,5 g, 88 %).

Ejemplo de referencia 10 a 14

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 9:

Ejemplo de referencia	Compuesto
10	3-(2-Furil)-2-hidroxiimino-3-oxo-propanoato de etilo
11	2-Hidroxiimino-3-oxo-3-(2-tienil)propanoato de etilo
12	2-Hidroxiimino-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo
13	2-Hidroxiimino-3-oxo-3-tetrahidropiran-4-il-propanoato de etilo
14	2-Hidroxiimino-5-metoxi-3-oxo-pentanoato de etilo

50

Ejemplo de referencia 15: 5-Metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se calentó una mezcla de acetoacetato de etilo (72,5 g, 0,56 moles), polvo de cinc (98 g, 1,51 moles) y acetato sódico anhidro (102 g, 1,21 moles) en ácido acético glacial (110 ml) a 60 °C. Se añadió 2-hidroxiimino-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (110 g, 0,5 moles) como una disolución (algo de precipitación al reposar) en ácido acético glacial (550 ml) en 3 porciones con agitación vigorosa durante un periodo de 1 h. La temperatura aumentó a 90 °C durante la adición y a continuación la reacción se mantuvo a 60 - 75 °C durante 3 h. Se añadió polvo de cinc adicional (49 g, 0,75 moles) durante 15 min, provocando de nuevo un aumento de la temperatura, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a continuación a 60 a 75 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío dando un residuo que se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 × 200 ml) para eliminar el ácido acético residual. Se añadieron agua (2 l) y acetato de etilo (300 ml) al residuo y la mezcla se agitó hasta que se obtuvieron dos fases claras. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 × 250 ml), disolución saturada de bicarbonato (2 × 250 ml), agua (2 × 100 ml), salmuera (2 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentraron dando un residuo gomoso. Se añadió una mezcla de diclorometano y éter de petróleo (175 ml; 1:6) al sólido y se agitó durante 15 min. El sólido fluido resultante se separó por filtración y se lavó con éter de petróleo enfriado (100 ml) proporcionando 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (85 g, 57 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplos de referencia 16 a 24

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 15:

Ejemplo de referencia	Compuesto
16	4-Metil 3-(2-furil)-5-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etilo
17	5-Metil-3-(2-tienil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
18	4-Metil 3-isopropil-5-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etilo
19	4-Metil 5-metil-3-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etilo
20	5-Isopropil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
21	5-Etil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
22	3-(2-Metoxietil)-5-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
23	3-Fenil-5-propil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
24	5-(2-Metoxietil)-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo de referencia 25: 4-Metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,70 g, 24,6 mmoles) a una disolución con agitación de isocianoacetato de etilo (1,50 g, 13,3 mmoles) y 2-nitro-3-fenil-2-propeno (2,0 g, 12,3 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) e *iso*-propanol (5 ml) a entre 10 y 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el exceso de tetrahidrofurano a vacío, se añadió agua (15 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 4-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 90 %) como un aceite.

Ejemplo de referencia 26: 1,5-Dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se añadió una disolución de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (85 g, 0,28 moles) en tetrahidrofurano seco (240 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso/peso; 17 g, 0,425 moles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 0 °C durante 45 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de enfriarse de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (71 ml, 1,13 moles) durante 30 min y la mezcla de reacción y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua con hielo (100 ml) y se concentró a vacío para eliminar los extractos orgánicos volátiles. La fase acuosa se separó por decantación y el sólido residual se extrajo con diclorometano (350 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 100 ml) y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua (2 × 200 ml), salmuera (2 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron proporcionando 1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (80 g, 90 %) como un sólido amarillo.

Ejemplos de referencia 27 a 34

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 26:

Ejemplo de referencia	Compuesto
27	3-(2-Furil)-1,5-dimetil-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etil-4-metilo
28	1,5-Dimetil-3-(2-tienil)pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
29	3-Isopropil-1,5-dimetil-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etil-4-metilo

Ejemplo de referencia	Compuesto
30	1,5-Dimetil-3-tetrahidropiran-4-il-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etil-4-metilo
31	1,4-Dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo
32	5-Isopropil-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
33	1-Metil-3-fenil-5-propil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
34	2-(Metoximetil)-1-metil-4-fenil-pirrol

Ejemplo de referencia 35: 3-Isopropil-1-(2-metoxietil)-5-metil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

- 5 Se añadió hidruro de sodio (55 %; 555 mg, 12,7 mmoles) a una disolución de 3-isopropil-5-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de 2-etil-4-metilo (1,8 g, 6,74 mmoles) en dimetilformamida seca (10 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 1-bromo-2-metoxi-etano (1,0 ml, 10,1 mmoles) a la mezcla que se agitó a 90 °C durante 2 h. Se añadió hidruro de sodio adicional (55 %; 275 mg, 6,37 mmoles) seguido de 1-bromo-2-metoxi-etano (1,0 ml, 10,1 mmoles) y la agitación continuó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 3-isopropil-1-(2-metoxietil)-5-metil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (2,2 g, 100 %).

Ejemplos de referencia 36 a 43

- 15 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 35:

Ejemplo de referencia	Compuesto
36	1-Etil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
37	5-Metil-3-fenil-1-propil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
38	1-Butil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
39	1-Metil-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo
40	1-Bencil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
41	2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de metilo
42	1-(2-Metoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
43	5-Metil-1-(2-fenoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo de referencia 44: 1-Etoxi-2-yodo-etano

- 20 Se añadió éster 2-etoxi-etílico de ácido tolueno-4-sulfónico (preparado según Crowley y col., J. Chem. Soc., 1957, 2931-2934; 3,5 g, 14,3 mmoles) a una disolución de yoduro de sodio (4,30 g, 28,7 mmoles) en acetona (30 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Se evaporó acetona de la mezcla de reacción y se añadió éter. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío proporcionando 1-etoxi-2-yodo-etano (1,5 g, 52 %).

Ejemplo de referencia 45: 1-(2-Etoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

- 30 Se añadió carbonato de potasio (1,82 g, 13,3 mmoles) a una disolución de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (1,0 g, 3,32 mmoles) y 1-etoxi-2-yodo-etano (1,98 g, 9,96 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 72 h. Las sales inorgánicas se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío proporcionando 1-(2-etoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (1,25 g, cuantitativo).

Ejemplos de referencia 46 a 49

- 35 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 45:

Ejemplo de referencia	Compuesto
46	1-(3-Cloropropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
47	5-Isopropil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
48	1-Bencil-4-isobutil-piperazina
49	4-(2-Metilalil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo de referencia 50: 2-Ciano-4-metil-pent-2-enoato de etilo

- 40 Se añadió una disolución de piperidina (0,3 ml, 3,04 mmoles) en ácido acético (3 ml) a una disolución de cianoacetato de etilo (10 g, 88,50 mmoles) e isobutiraldehído (9,35 g, 0,13 moles) en ácido acético a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 24 h a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 × 50 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato, agua y salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida dando el compuesto en bruto. La purificación por destilación a vacío (95 °C a 0,1 mm de Hg) proporcionó 2-ciano-4-metil-pent-2-enoato de etilo (6,5 g, 30 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 51: 2-Isopropilbutanodinitrilo

Se añadió una disolución de cianuro de potasio (5,81 g, 89,52 mmoles) en agua (12 ml) a una disolución de 2-ciano-4-metil-pent-2-enoato de etilo (6,5 g, 38,92 mmoles) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó el etanol y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase de diclorometano se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando 2-isopropilbutanodinitrilo (3,5 g, 74 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 52: 3-Isopropil-1H-pirrol

Se añadió 20 % de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (62 ml, 74,59 mmoles) a una disolución de 2-isopropilbutanodinitrilo (3,5 g, 28,69 mmoles) en benceno (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución 2 M de dihidrogenofosfato de sodio (200 ml), se sometió a reflujo durante 1 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter (50 ml) y las sales no disueltas se filtraron y se añadió 15 % de disolución ac. de cloruro sódico al filtrado. La fase de éter se separó, se lavó con agua, disolución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida dando el compuesto en bruto que se purificó por destilación a vacío (100 °C a 0,15 mm de Hg) proporcionando 3-isopropil-1H-pirrol (350 mg, 11 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 53: 1-(2-Metoxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió *terc*-butóxido de potasio (780 mg, 6,96 mmoles) en tres porciones durante un periodo de 10 min a una disolución con agitación de 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,63 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) a 10 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-2-metoxi-etano (770 mg, 5,50 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (2 ml) a la mezcla de reacción a 10 °C y a continuación se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando 1-(2-metoxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,15 g, 91 %) como un aceite.

Ejemplos de referencia 54 a 77

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 53:

Ejemplo de referencia	Compuesto
54	5-Etil-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
55	5-Etil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
56	4-(2-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-carboxilato de etilo
57	Ácido 4-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-carboxílico
58	2-Pirrol-1-ilacetato de metilo
59	1-(2-Metoxietil)-3-(2-tienil)pirrol
60	4-Isobutil-1-(2-metoxietil)pirrol-3-carboxilato de etilo
61	5-(3-Fenilpirrol-1-il)pentanonitrilo
62	2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de <i>terc</i> -butilo
63	4-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-carboxilato de etilo
64	1-(2-Metoxietil)-3-(3-tienil)pirrol
65	2-(3-Fenilpirrol-1-il)acetato de <i>terc</i> -butilo
66	3-Isopropil-1-(2-metoxietil)pirrol
67	N,N-Dimetil-2-(3-fenilpirrol-1-il)etanamina
68	N,N-Dimetil-2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etanamina
69	2-[3-(2-Tienil)pirrol-1-il]acetato de <i>terc</i> -butilo
70	2-(3-Isobutilpirrol-1-il)acetato de <i>terc</i> -butilo
71	5-Metil-3-fenil-1-(2-piridilmetil)pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
72	3-[(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)metil]piridina
73	3-Bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol
74	1-(2-Isopropoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol
75	5-Metil-3-fenil-1-(4-piridilmetil)pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
76	3-Ciclobutil-1-(2-metoxietil)pirrol
77	2-(3-Ciclobutilpirrol-1-il)acetato de <i>terc</i> -butilo

Ejemplo de referencia 78: 5-Metil-1-(2-metilsulfaniletíl)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se añadió *t*-butóxido de potasio (224 mg, 2,00 mmoles) a una disolución de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (500 mg, 1,66 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (10 ml) a 10 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de enfriarse de nuevo a 10 °C. Se añadió lentamente 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (200 mg, 1,81 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre 100-200 de malla de gel de sílice eluyendo con 5 %-7 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 5-metil-1-(2-metilsulfaniletíl)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (420 mg, 68 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 79

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 78:

Ejemplo de referencia	Compuesto
79	5-Metil-1-(metilsulfanilmetil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo de referencia 80: 5-Etil-1-(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se añadió hidruro de sodio (50 % en aceite mineral; 220 mg, 4,76 mmoles) a una disolución de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (1 g, 3,18 mmoles) en dimetilformamida (15 ml) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloro-metoxi-metano (0,3 ml, 3,8 mmoles) y el conjunto se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con agua (2 x 25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre anhidro sulfato de sodio y se concentraron proporcionando 5-etil-1-(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (1 g, 88 %) como un líquido amarillo pálido.

Ejemplos de referencia 81

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 80:

Ejemplo de referencia	Compuesto
81	1-(Metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de metilo

Ejemplo de referencia 82: 5-(2-Metoxietil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se añadió *t*-butóxido de potasio (0,51 g, 4,62 mmoles) a una disolución de 5-(2-metoxietil)-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (0,8 g, 2,31 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (15 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (0,49 g, 3,47 mmoles) y la reacción se agitó durante 1 h más. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 5-(2-metoxietil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (0,6 g, 72 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 83: 1,2-Bis(metoximetil)-4-fenil-pirrol

Se añadió hidruro de sodio (400 mg, 1,83 mmoles, 60 %) a una disolución de (1-metoximetil-4-fenil-1H-pirrol-2-il)-metanol (420 mg, 2,08 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C y se agitó durante otros 15 min. Se añadió yoduro de metilo (517 mg, 3,66 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 1,2-bis(metoximetil)-4-fenil-pirrol (300 mg, 72 %) como un líquido marrón.

Ejemplos de referencia 84 a 85

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 83:

Ejemplo de referencia	Compuesto
84	1-(3-Etoxipropil)-2-metil-4-fenil-pirrol
85	2-Metil-4-fenil-1-(2-propoxietil)pirrol

Ejemplo de referencia 86: Ácido 3-(2-tienil)prop-2-enoico

Se añadió gota a gota piperidina (2,45 g, 0,056 moles) durante un periodo de 10 min a una disolución con agitación de tiofeno-2-carbaldehído (4,00 g, 0,036 moles) y ácido malónico (1,00 g, 0,18 moles) en piridina (40 ml) a 0 °C y la

mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (100 ml) y se filtró el sólido precipitado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando ácido 3-(2-tienil)prop-2-enoico (5,00 g, 92 %) como un sólido.

5

Ejemplos de referencia 87 a 89

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 86:

Ejemplo de referencia	Compuesto
87	Ácido 5-metilhex-2-enoico
88	Ácido 3-(3-tienil)prop-2-enoico
89	Ácido 4-metilpent-2-enoico

10

Ejemplo de referencia 90: (3-(2-Tienil)prop-2-enoato de etilo

Se sometió una mezcla de ácido 3-(2-tienil)prop-2-enoico (4,00 g, 25,94 mmoles), cloruro de tionilo (6,20 ml, 77,90 mmoles) y etanol (45 ml) a reflujo durante 3 h. El exceso de etanol se eliminó a vacío, a continuación se añadió cloroformo al residuo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida dando el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 3-(2-tienil)prop-2-enoato de etilo (2,70 g, 57 %) como un aceite.

15

20

Ejemplos de referencia 91 a 96

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 90:

Ejemplo de referencia	Compuesto
91	5-Metilhex-2-enoato de etilo
92	2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de etilo
93	3-(3-Tienil)prop-2-enoato de etilo
94	2-(3-Fenilpirrol-1-il)acetato de metilo
95	2-[3-(2-Tienil)pirrol-1-il]acetato de metilo
96	4-Metilpent-2-enoato de metilo

25

Ejemplo de referencia 97: 4-(2-Tien-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una disolución de 3-(2-tienil)prop-2-enoato de etilo (2,50 g, 13,70 mmoles) e isocianuro de toluenosulfonilmetilo (2,90 g, 14,90 mmoles) en sulfóxido de dimetilo:éter dietílico (12,50 ml:20 ml) durante un periodo de 15 min a una disolución con agitación de 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (760 mg, 18,30 mmoles) en éter dietílico (20 ml) a 10 °C. La agitación continuó durante 3 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 18 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando éster etílico del ácido 4-tiofeno-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg, 42 %) como un sólido.

30

35

Ejemplos de referencia 98 a 100

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 97:

Ejemplo de referencia	Compuesto
98	4-Isobutil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo
99	4-(3-Tienil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo
100	4-Isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

45

Ejemplo de referencia 101: 3-(2-Metoxietil)-5-metil-1-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Se purgó una mezcla de 3-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (100 mg, 0,35 mmoles), ácido fenilborónico (130 mg, 1,06 mmoles), acetato de cobre (130 mg, 0,71 mmoles), piridina seca (110 mg, 1,40 mmoles), tamices moleculares (400 mg) y diclorometano (10 ml) con gas argón durante 30 min y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con diclorometano (15 ml) y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente proporcionando 3-(2-metoxietil)-5-metil-1-fenil-pirrol-2,4-

50

dicarboxilato de dietilo (50 mg, 40 %) como aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 102: 3-Ciclobutilprop-2-enoato de etilo

- 5 Se disolvió una mezcla de ciclobutil-metanol (8,00 g, 93,02 mmoles), etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (19,42 g, 55,81 mmoles) y piridina (3 ml) en cloroformo seco (100 ml) y se calentó a 70 °C. Se añadió en porciones dióxido de manganeso (97,11 g, 1,12 moles) durante un periodo de 5 h (con un intervalo de 1 h entre cada adición) y el reflujo continuó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120
10 de malla) usando 0 % al 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 3-ciclobutilprop-2-enoato de etilo (2,10 g, 15 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 103: 4-Ciclobutil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 15 Se añadió isocianuro de toluenosulfonilmetilo (3,04 g, 15,59 mmoles) a la disolución con agitación de 3-ciclobutilprop-2-enoato de etilo (2,00 g, 12,99 mmoles) en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (2 ml) y éter dietílico (30 ml) y se agitó durante 45 min. La mezcla resultante se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (675 mg, 38,14 mmoles, 60 % en aceite mineral) en éter dietílico (10 ml) durante un periodo de 30 min, a continuación se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio, los extractos
20 orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre anhídrido sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 0 % al 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, se concentró y se secó a presión reducida proporcionando 4-ciclobutil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,70 g, 67 %) como líquido.

Ejemplo de referencia 104: Ácido 1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico

- Se añadió una disolución de hidróxido sódico (101 g, 2,53 moles) en agua (340 ml) a una disolución de 1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (80 g, 0,25 moles) en etanol (340 ml) y se calentó a reflujo durante 15 h. Se eliminó etanol a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (~150 ml) para ajustar el pH a ~2, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y éter de petróleo (200 ml) y se secó a vacío a 60 °C proporcionando ácido 1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico (60 g, 91 %) como un sólido blanco.

Ejemplos de referencia 105 a 145

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 104:

Ejemplo de referencia	Compuesto
105	Ácido 3-(2-furil)-1,5-dimetil-pirrol-2,4-dicarboxílico
106	Ácido 1,5-dimetil-3-(2-tienil)pirrol-2,4-dicarboxílico
107	Ácido 3-isopropil-1,5-dimetil-pirrol-2,4-dicarboxílico
108	Ácido 1,5-dimetil-3-tetrahidropiran-4-il-pirrol-2,4-dicarboxílico
109	Ácido 1,4-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxílico
110	Ácido 5-isopropil-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
111	Ácido 3-isopropil-1-(2-metoxietil)-5-metil-pirrol-2,4-dicarboxílico
112	Ácido 1-(2-etoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
113	Ácido 1-(3-metoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
114	Ácido 1-etil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
115	Ácido 5-metil-3-fenil-1-propil-pirrol-2,4-dicarboxílico
116	Ácido 1-butil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
117	Ácido 1-metil-4-fenil-pirrol-2-carboxílico
118	Ácido 1-bencil-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
119	Ácido 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico
120	Ácido 5-etil-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
121	Ácido 5-etil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
122	Ácido 4-(2-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-carboxílico
123	Ácido 4-isobutil-1-(2-metoxietil)pirrol-3-carboxílico
124	Ácido 4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-carboxílico
125	Ácido 5-isopropil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
126	Ácido 3-(2-metoxietil)-5-metil-1-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
127	Ácido 4-isopropil-1H-pirrol-3-carboxílico
128	Ácido 4-isobutil-1H-pirrol-3-carboxílico
129	Ácido 5-metil-3-fenil-1-(2-piridilmetil)pirrol-2,4-dicarboxílico

Ejemplo de referencia	Compuesto
130	Ácido 5-metil-3-fenil-1-(4-piridilmetil)pirrol-2,4-dicarboxílico
131	Ácido 4-ciclobutil-1H-pirrol-3-carboxílico
132	Ácido 1-metil-3-fenil-5-propil-pirrol-2,4-dicarboxílico
133	Ácido 5-etil-1-(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
134	Ácido 5-(2-metoxietil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
135	Ácido 1-(etoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
136	Ácido 5-metil-1-(2-metilsulfaniletal)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
137	Ácido 1-(3-hidroxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
138	Ácido 5-metil-1-(metilsulfaniletal)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
139	Ácido 1-(2-metoxietoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
140	Ácido 5-metil-3-fenil-1-(propoximetil)pirrol-2,4-dicarboxílico
141	Ácido 1-(2-metoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
142	Ácido 5-metil-1-(2-fenoxietil)-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
143	Ácido 1-(4-metoxibut-2-enil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
144	Ácido 5-metil-1-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico
145	Ácido 1-(butoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico

Ejemplo de referencia 146: Ácido 4-fenil-1H-pirrol-1-carboxílico

Se agitaron una mezcla de 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (700 mg, 3,25 mmoles), hidróxido sódico acuoso (10 % en peso/volumen, 10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El etanol se evaporó a vacío, a continuación se añadió agua (20 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N (to pH 3) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando ácido 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (400 mg, 66 %) como un sólido.

Ejemplos de referencia 147 a 150

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 146:

Ejemplo de referencia	Compuesto
147	Ácido 1-(2-metoxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxílico
148	Ácido 1-(metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-carboxílico
149	Ácido 4-(2-tienil)-1H-pirrol-3-carboxílico
150	Ácido 4-(3-tienil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Ejemplo de referencia 151 y 152: 1-(3-Metoxipropil)-5-metil-3-fenilpirrol-2,4-dicarboxilato de dimetilo (151) y ácido 4-metoxicarbonil-1-(3-metoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-carboxílico (152)

Se añadió metóxido de sodio (190 mg, 3,50 mmoles) a una disolución de 1-(3-cloropropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (1,1 g, 2,91 mmoles) en metanol (10 ml) y se agitó a reflujo durante 28 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 1-(3-metoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dimetilo (330 mg, 33 %) como un aceite amarillo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró proporcionando ácido 4-metoxicarbonil-1-(3-metoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-carboxílico (170 mg, 18 %) como un aceite rosa.

Ejemplo de referencia 153

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 151 y 152:

Ejemplo de referencia	Compuesto
153	1-(4-Metoxibut-2-enil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo de referencia 154: 4-Bromo-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió N-bromosuccinimida (1,40 g, 7,87 mmoles) a una disolución de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 6,55 mmoles) en una mezcla de dioxano (10 ml) y ácido acético (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se inactivó con disolución 2 N de NaOH y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando 4-bromo-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,68 g, 84 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 155: 4-Bromo-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió 60 % de hidruro de sodio (320 mg, 8,03 mmoles) en aceite mineral a una disolución de 4-bromo-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato (1,65 g, 5,36 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación se añadió el yoduro de metilo (0,66 ml, 10,72 mmoles) a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y el disolvente se evaporó. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase de acetato de etilo se concentró a presión reducida proporcionando 4-bromo-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,68 g, 98 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 156: Ácido 4-bromo-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxílico

Se añadió una disolución de hidróxido potásico (1,40 g, 25,0 mmoles) en agua (3 ml) a una disolución de 4-bromo-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,60 g, 4,97 mmoles) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con éter dietílico. La torta de filtración resultante se acidificó con HCl diluido y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando ácido 4-bromo-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 69 %) como un sólido.

Ejemplos de referencia 157

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 156:

Ejemplo de referencia	Compuesto
157	Ácido 4-bromo-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 158: 1,2-Dimetil-4-fenil-pirrol

Se calentó una suspensión de ácido 1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxílico (60 g, 0,23 moles) y 2-aminoetanol (300 ml) a 175 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (3 × 100 ml) y salmuera (2 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío a una temperatura por debajo de 40 °C proporcionando el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre alúmina neutra usando 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 1,2-dimetil-4-fenil-pirrol (30,5 g, 78 %) como un sólido blanco.

Ejemplos de referencia 159 a 207

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 158:

Ejemplo de referencia	Compuesto
159	4-(2-Furil)-1,2-dimetil-pirrol
160	1,2-Dimetil-4-(2-tienil)pirrol
161	4-Isopropil-1,2-dimetil-pirrol
162	1,2-Dimetil-4-tetrahidropiran-4-il-pirrol
163	1,3-Dimetil-4-fenil-pirrol
164	2-Isopropil-1-metil-4-fenil-pirrol
165	4-Isopropil-1-(2-metoxietil)-2-metil-pirrol
166	1-(2-Etoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol
167	1-(3-Metoxipropil)-2-metil-4-fenil-pirrol
168	1-Etil-2-metil-4-fenil-pirrol
169	2-Metil-4-fenil-1-propil-pirrol
170	1-Butil-2-metil-4-fenil-pirrol
171	3-Fenil-1H-pirrol
172	1-Metil-3-fenil-pirrol
173	1-(2-Metoxietil)-3-fenil-pirrol
174	1-Bencil-2-metil-4-fenil-pirrol
175	2-Metil-4-fenil-1H-pirrol
176	2-Etil-1-metil-4-fenil-pirrol
177	2-Etil-1-(2-metoxietil)-4-fenil-pirrol
178	3-(2-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol
179	3-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol
180	1-(Metoximetil)-3-fenil-pirrol
181	3-(2-Tienil)-1H-pirrol

Ejemplo de referencia	Compuesto
182	3-Isobutil-1-(2-metoxietil)pirrol
183	3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol
184	3-(3-Tienil)-1H-pirrol
185	2-Isopropil-1-(2-metoxietil)-4-fenil-pirrol
186	4-(2-Metoxietil)-2-metil-1-fenil-pirrol
187	3-Isopropil-1H-pirrol
188	3-Isobutil-1H-pirrol
189	3-Bromo-1,2-dimetil-4-fenil-pirrol
190	2-[(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)metil]piridina
191	3-Bromo-2-metil-4-fenil-1H-pirrol
192	4-[(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)metil]piridina
193	3-Ciclobutil-1H-pirrol
194	1-Metil-4-fenil-2-propil-pirrol
195	2-Etil-1-(metoximetil)-4-fenil-pirrol
196	2-(2-Metoxietil)-1-metil-4-fenil-pirrol
197	1-(Etoximetil)-2-metil-4-fenil-pirrol
198	2-Metil-1-(2-metilsulfaniletal)-4-fenil-pirrol
199	3-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)-propan-1-ol
200	2-Metil-1-(metilsulfanilmetil)-4-fenil-pirrol
201	1-(2-Metoxietoximetil)-2-Metil-4-fenil-pirrol
202	2-Metil-4-fenil-1-(propoximetil)pirrol
203	1-(2-Metoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol
204	2-Metil-1-(2-fenoxietil)-4-fenil-pirrol
205	1-(4-Metoxibut-2-enil)-2-metil-4-fenil-pirrol
206	2-Metil-4-[(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)metil]oxazol
207	1-(Butoximetil)-2-metil-4-fenil-pirrol

Ejemplos de referencia 208 y 209: 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]azepin-9-ona (208) y 1-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]azepin-9-ona (209)

- 5 Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno seco en una disolución con agitación de 5-(3-fenil-pirrol-1-il)pentanonitrilo (1,45 g, 6,47 mmoles) en éter dietílico seco (50 ml) y eterato de trifluoruro de boro (2 ml) a -5 a 0 °C. Si la mezcla se saturó con el gas cloruro de hidrógeno, se dejó reposar durante 24 h. Se eliminó a vacío el exceso de éter dietílico y el residuo se hidrolizó añadiendo hidróxido de amonio diluido (20 ml) y cloroformo (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 h y se separó la fase de cloroformo. La fase de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando una mezcla de 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirrol[1,2-a]azepin-9-ona y 1-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]azepin-9-ona (1,50 g, 99 %) como un sólido gomoso.

Ejemplo de referencia 210 y 211: 2-Fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina (210) y 1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina (211)

- 15 Se añadió 80 % de hidracina hidratada (0,56 ml, 9,0 mmoles) en una porción a una disolución con agitación de 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirrol[1,2-a]azepin-9-ona y 1-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirrol[1,2-a]azepin-9-ona (50 mg, 2,22 mmoles) e hidróxido potásico (500 mg, 8,90 mmoles) en dietilenglicol (6 ml) y se calentó a 160-165 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida dando el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando una mezcla de 2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina y 1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina (170 mg, 36 %) como un aceite.

Ejemplo de referencia 212: Perclorato de (3-dimetilamino-2-fenil-prop-2-eniliden)-dimetilamonio

- 25 Se añadió oxiclورو de fósforo (6,8 g, 44,4 mmoles) a dimetilformamida anhidra (16 g, 220 mmoles) durante un periodo de 15 min a 0-5 °C, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido fenilacético (2,0 g, 14,7 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 90-100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó vertiendo en agua con hielo con agitación vigorosa. Se añadió gota a gota una disolución de 70 % de ácido perclórico (1,88 ml, 2,2 g, 22,0 mmoles) en agua (5 ml) con agitación vigorosa. Precipitó un sólido que se filtró, se lavó con agua helada y se secó a vacío proporcionando perclorato de (3-dimetilamino-2-fenil-prop-2-eniliden)-dimetil-amonio (2,0 g, 66 %) como un sólido marrón.

Ejemplos de referencia 213 a 215

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 212:

Ejemplo de referencia	Compuesto
213	Perclorato de [2-(2-clorofenil)-3-dimetilamino-prop-2-eniliden]-dimetil-amonio
214	Perclorato de [2-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-prop-2-eniliden]-dimetil-amonio
215	[2-(3-Clorofenil)-3-dimetilamino-prop-2-eniliden]-dimetil-amonio; oxalato

Ejemplo de referencia 216: 4-Fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 5 Se añadió metal de sodio (900 mg, 41,0 mmoles) a etanol seco (150 ml) y se dejó que se disolviera durante 30 min. Se añadieron clorhidrato de éster metílico de glicina (3,2 g, 25,0 mmoles) y perclorato de (3-dimetilamino-2-fenil-prop-2-eniliden)-dimetil-amonio (5,0 g, 16,0 mmoles) sucesivamente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se evaporó etanol a vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 57 %) como un sólido.

Ejemplos de referencia 217 a 219

- 15 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 219:

Ejemplo de referencia	Compuesto
217	4-(2-Clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
218	4-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
219	4-(3-Clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Ejemplo de referencia 220: 1-(3-Etoxi-3-oxo-propil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 20 Se calentaron *terc*-butóxido de potasio (100 mg, 0,90 mmoles), 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,65 mmoles) y acrilato de etilo (50 ml) a reflujo durante 90 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido acético (1 ml). Se evaporó a vacío el exceso de acrilato de etilo, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente dio 1-(3-etoxi-3-oxo-propil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 69 %) como aceite.

Ejemplo de referencia 221: 1-(Etoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

- 30 Se añadió *terc*-butóxido de potasio (557 mg, 4,97 mmoles) a una disolución con agitación de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (600 mg, 1,99 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (15 ml) a 10 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras el enfriamiento a 10 °C, se añadió éter clorometilético (377 mg, 3,99 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con éter dietílico (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 1-(etoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (400 mg, 56 %) como un líquido.

Ejemplos de referencia 222 a 227

- 40 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 221:

Ejemplo de referencia	Compuesto
222	1-(2-Metoxietoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
223	5-Metil-3-fenil-1-(propoximetil)pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
224	1-(4-Clorobut-2-enil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
225	1-(4-Metoxibutil)-2-metil-4-fenil-pirrol
226	5-Metil-1-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo
227	1-(Butoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

Ejemplo de referencia 228: 1-(3-Hidroxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo

- 45 Se añadió *terc*-butóxido de potasio (744 mg, 6,64 mmoles) a una disolución con agitación de 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4 dicarboxilato de dietilo (1,00 g, 1,99 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (15 ml) a 10 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 10 °C, se añadió 3-bromo-1-propanol (738 mg, 5,31 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con

éter dietílico (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 1-(3-hidroxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (600 mg, 50 %) como líquido.

5

Ejemplo de referencia 229: Ácido 1-(2-carboxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxílico

Se añadió disolución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (20 ml) a una disolución con agitación de 1-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,35 mmoles) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50-60 °C. El etanol se evaporó a vacío y a continuación se añadió agua al residuo y se acidificó con HCl 5 N a pH 4-5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando ácido 1-(2-carboxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxílico (900 mg, 56 %) como un sólido.

10

Ejemplo de referencia 230: 6-Fenil-2,3-dihidropirrolizina-1-ona

Se añadió acetato sódico anhidro (200 mg, 2,5 mmoles) a una disolución con agitación de ácido 1-(2-carboxietil)-4-fenil-pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 3,90 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. Se evaporó a vacío el exceso de anhídrido acético y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica separada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 6-fenil-2,3-dihidropirrolizina-1-ona (200 mg, 27 %) como un sólido marrón.

15

20

Ejemplo de referencia 231: (4-Fenil-1H-pirrol-2-il)metanol

Se añadió una disolución de 4-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1 g, 5,58 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (300 mg, 8,10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se añadió lentamente a sulfato de sodio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando (4-fenil-1H-pirrol-2-il)metanol (800 mg, 84 %) como un sólido.

25

30

Ejemplo de referencia 232: 2-Metil-1H-pirrol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (899 mg, 23,6 mmoles) a la disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (750 mg, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se inactivó en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó lavando con *n*-pentano. El secado proporcionó 2-metil-1H-pirrol (500 mg, 77 %).

35

40

Ejemplo de referencia 233: 4-Yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se enfrió una disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (7,0 g, 73,6 mmoles) en tetrahidrofurano (45 ml) a -75 °C. Se añadió N-yodosuccinimida (19,8 g, 88,3 mmoles) en porciones durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a -75 °C. Se añadieron agua y éter de petróleo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter de petróleo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (13,2 g, 81 %) como un sólido negro.

45

50

Ejemplo de referencia 234: Cloro(metoxi)metano

Se pasó gas HCl seco a través de una suspensión de paraformaldehído (30,0 g, 1 mol) en metanol (32,0 g, 1 mol) a 0-5 °C durante 6 h. Se filtró la mezcla de reacción y la fase orgánica en el filtrado se separó y se secó sobre cloruro de calcio anhidro durante 16 h. La fase orgánica se destiló usando una columna Vigreux proporcionando cloro(metoxi)metano (20 g, 25 %) del 90 % de pureza (por cromatografía de gases).

55

Ejemplo de referencia 235: 2-Cloroacetato de isopropilo

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (5 g, 0,045 mmoles) a isopropanol (2,7 g, 0,045 mmoles) a 0 °C. La mezcla se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. El compuesto se purificó por destilación fraccionaria a vacío proporcionando 2-cloroacetato de isopropilo (5 g, 84 %) como un líquido.

60

Ejemplo de referencia 236: 2-(2-Formil-4-yodo-pirrol-1-il)acetato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (1,62 g, 60 % en peso/peso de dispersión en aceite mineral, 67,9 mmoles) a una disolución de 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (5,0 g, 22,6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, a continuación se añadió bromoacetato de etilo (7,56 g, 45,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con metanol y se concentró a vacío. El compuesto en bruto se extrajo a continuación en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 2-(2-formil-4-yodo-pirrol-1-il)acetato de etilo (3,4 g, 49 %).

Ejemplos de referencia 237 a 240

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 236:

Ejemplo de referencia	Compuesto
237	1-(Metoximetil)-2-metil-4-fenil-pirrol
238	1-(Metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de metilo
239	2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de isopropilo
240	2-(3-Isopropilpirrol-1-il)acetato de terc-butilo

Ejemplo de referencia 241: 2-(2-Formil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de etilo

Se purgó una disolución de 2-(2-formil-4-yodo-pirrol-1-il)acetato de etilo (3,0 g, 9,77 mmoles) en dimetilformamida (25 ml) con gas argón durante 10 min. Se añadió cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,48 g, 0,68 mmoles) y la mezcla se purgó con gas argón durante 5 min. Se añadieron sucesivamente fosfato de potasio anhidro (6,18 g, 29,3 mmoles) y ácido fenilborónico (1,43 g, 11,7 mmoles) y la mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 10 min, a continuación se calentó a 110 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 4 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico. La mezcla de reacción se filtró, siendo el filtrado lavado con agua y siendo la fase acuosa separada extraída adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 2-(2-formil-4-fenil-pirrol-1-il)acetato de etilo (680 mg, 27 %).

Ejemplo de referencia 242: 2-Metil-7-fenil-1,2-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-3-ona

Se añadió ácido acético a una disolución de metilamina (0,45 ml, 5,30 mmoles, 40 % en agua) en tetrahidrofurano (8 ml) para ajustar el pH a 6. Se añadió una disolución de éster etílico del ácido (2-formil-4-fenil-pirrol-1-il)-acético (680 mg, 2,65 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,33 g, 5,30 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 h. La concentración a vacío dio un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 2-metil-7-fenil-1,2-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-3-ona (180 mg, 30 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 243: 2-Metil-7-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]pirazina

Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0,25 ml, 2,6 mmoles) a tetrahidrofurano frío (6 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadió 2-metil-7-fenil-1,2-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-3-ona (180 mg, 0,8 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió lentamente en disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 2-metil-7-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]pirazina (110 mg, 64 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 244: 4-Yodo-1-isopropil-pirrol-2-carbaldehído

Se añadió hidruro de sodio (860 mg, 55 % en aceite mineral, 19,7 mmoles) a una disolución de 4-yodo-pirrol-2-carbaldehído (3,0 g, 13,2 mmoles) en dimetilformamida seca a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 min se añadió 2-bromopropano (3,87 ml, 40,9 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 4-yodo-1-isopropilpirrol-2-carbaldehído (1,5 g, 43 %) como un líquido marrón.

Ejemplo de referencia 245

5

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 245.

Ejemplo de referencia	Compuesto
245	4-Yodo-1-(2-metoxietil)-pirrol-2-carbaldehído

Ejemplo de referencia 246: 1-(2-Hidroxietil)-4-yodo-pirrol-2-carbaldehído

10

Se añadió hidróxido potásico (3,1 g, 54,3 mmoles) a una disolución con agitación de 4-yodo-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (4,0 g, 18,1 mmoles) en dioxano (20 ml). Se añadió 2-bromoetanol (2,56 ml, 36,2 mmoles) a la mezcla de reacción y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~6 mediante la adición de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío dando un residuo que se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 1-(2-hidroxietil)-4-yodo-pirrol-2-carbaldehído (2,4 g, 50 %) como un sólido incoloro.

15

Ejemplo de referencia 247: 4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-formil-4-yodo-pirrol-1-il)etilo

Se añadió trietilamina (3,3 ml, 23,8 mmoles) a una disolución con agitación de 1-(2-hidroxietil)-4-yodo-pirrol-2-carbaldehído (2,1 g, 7,92 mmoles) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (1,82 g, 9,51 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó lavando con éter de petróleo proporcionando 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-formil-4-yodo-pirrol-1-il)etilo (2,4 g, 72 %) como un sólido gris.

25

30

Ejemplo de referencia 248: 4-Metilbencenosulfonato de 2-[2-(hidroximetil)-4-yodo-pirrol-1-il]etilo

Se enfrió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-formil-4-yodo-pirrol-1-il)etilo (2,1 g, 5,01 mmoles) en etanol (25 ml) a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (95 mg, 2,50 mmoles). Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más, tiempo después del cual se añadió ácido acético y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(hidroximetil)-4-yodo-pirrol-1-il]etilo (2,0 g, 95 %) como un sólido cristalino parduzco.

35

Ejemplo de referencia 249: 7-Yodo-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina

Se añadió lentamente una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(hidroximetil)-4-yodo-pirrol-1-il)etilo (2,0 g, 4,79 mmoles) en tetrahydrofurano (15 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (120 mg, 60 % de dispersión en aceite mineral; 4,75 mmoles) en tetrahydrofurano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionando 7-yodo-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina (800 mg, 66 %) como un sólido cristalino incoloro.

45

Ejemplo de referencia 250: 7-Fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina

Una disolución de 7-yodo-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina (800 mg, 3,21 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) se purgó con gas argón durante 5 min. Se añadieron carbonato de cesio (3,14 g, 9,64 mmoles) y ácido fenilborónico (590 mg, 4,82 mmoles) y el recipiente se purgó de nuevo con gas argón durante 5 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (185 mg, 0,16 mmoles), el recipiente se purgó durante un tiempo final con gas argón durante 5 min y a continuación la mezcla se calentó a 75 °C durante 3 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se filtró y a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 4 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionando 7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina (90 mg, 14 %) como sólido amarillo pálido.

60

Ejemplos de referencia 251 y 252

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 250:

Ejemplo de referencia	Compuesto
251	1-Isopropil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldehído
252	1-(2-Metoxietil)-4-fenil-pirrol-2-carbaldehído

5

Ejemplo de referencia 253: 1-Fenilpirrol-2-carbaldehído

Se añadió oxiclورو de fósforo (0,7 ml, 7,68 mmoles) lentamente a dimetilformamida fría en hielo (0,6 ml, 7,68 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de 1-fenilpirrol (1,0 g, 6,98 mmoles) en dicloruro de etileno (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se extinguió en disolución al 10 % de acetato sódico (20 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente dio 1-fenilpirrol-2-carbaldehído (700 mg, 59 %) como un aceite incoloro.

10

15

Ejemplo de referencia 254: 2-Metil-1-fenil-pirrol

Se agitó una mezcla de 1-fenilpirrol-2-carbaldehído (700 mg, 4,1 mmoles), hidróxido potásico (490 mg, 12,3 mmoles) e hidracina hidratada (0,8 ml, 12,3 mmoles) en etilenglicol (15 ml) a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se calentó lentamente a 150 °C y se mantuvo durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando éter de petróleo como eluyente proporcionó 2-metil-1-fenil-pirrol (430 mg, 66 %) como un aceite amarillo.

20

25

Ejemplos de referencia 255 a 256

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 254.

30

Ejemplo de referencia	Compuesto
255	6-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolizina
256	1-Isopropil-2-metil-4-fenil-pirrol

Ejemplo de referencia 257: 2-Metil-4-fenil-pirrol-1-carboxilato de etilo

Se añadió *n*-butil-litio (0,87 ml, disolución 1,6 M, 1,40 mmoles) a una disolución fría (por debajo de 0 °C) de 2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol (200 mg, 1,27 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) y se agitó a por debajo de 0 °C durante 20 min. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,1 ml, 1,02 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 a 10 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se inactivó en disolución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-metil-4-fenil-pirrol-1-carboxilato de etilo (250 mg, 86 %) como un sólido marrón.

35

40

Ejemplos de referencia 258

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 257.

45

Ejemplo de referencia	Compuesto
258	2-Metil-4-fenil-pirrol-1-carboxilato de metilo

Ejemplo de referencia 259: 3-Fluoro-1,2-dimetil-4-fenil-pirrol

Se añadió *n*-butil-litio (2,06 ml, disolución 1,6 M, 3,30 mmoles) a una disolución de 3-bromo-1,2-dimetil-4-fenil-pirrol (550 mg, 2,20 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una disolución de *n*-fluorodibencenosulfonamida (901 mg, 2,86 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h más. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, momento después del cual la mezcla de reacción se inactivó con HCl diluido y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 3-fluoro-1,2-dimetil-4-fenil-pirrol (160 mg, 39 %) como un sólido.

50

55

Ejemplo de referencia 260

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 259.

Ejemplo de referencia	Compuesto
260	3-Fluoro-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol

5

Ejemplo de referencia 261: 2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)etanol

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,3 ml, 3,07 mmoles) a una disolución de 1-(2-metoxietil)-2-metil-4-fenil-pirrol (330 mg, 1,53 mmoles) en diclorometano seco (20 ml) a 0 a 5 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución al 10 % de bicarbonato sódico (20 ml) a 0 a 5 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)-etanol (270 mg, 88 %) como un sólido marrón.

10

Ejemplos de referencia 262

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 261.

Ejemplo de referencia	Compuesto
262	2-(3-Fenilpirrol-1-il)etanol

20

Ejemplo de referencia 263: 4-Metilbencenosulfonato de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etilo

Se añadió trietilamina (2,1 ml, 15,22 mmoles) a una disolución de 2-(2-metil-4-fenilpirrol-1-il)etanol (1,53 g, 7,61 mmoles) en diclorometano seco (20 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,88 g, 9,89 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h y a continuación se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) con elución en gradiente con 10-12 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etilo (1,2 g, 44 %) como un sólido cristalino blanco parduzco.

25

30

Ejemplo de referencia 264

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 263:

Ejemplo de referencia	Compuesto
264	4-Metilbencenosulfonato de 2-isopropoxietilo

35

Ejemplo de referencia 265: 1-(2-Azidoetil)-2-metil-4-fenil-pirrol

Se añadió azida de sodio (327 mg, 5,02 mmoles) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etilo (1,19 g, 3,35 mmoles) en dimetilformamida seca (10 ml) y se calentó to 90 °C y se agitó durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (25 ml). Después de agitar durante 5 min, se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con agua (2 x 30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 1-(2-azidoetil)-2-metil-4-fenil-pirrol (650 mg, 86 %) como un líquido marrón.

40

Ejemplo de referencia 266: 2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)etanamina

Se añadió 10 % de paladio-carbón (100 mg) a una disolución de 1-(2-azidoetil)-2-metil-4-fenil-pirrol (640 mg, 2,96 mmoles) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y se hidrogenó a presión atmosférica durante 27 h. El catalizador se filtró y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío proporcionando 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etanamina (490 mg, 83 %) como un jarabe marrón.

50

Ejemplo de referencia 267

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 266:

55

Ejemplo de referencia	Compuesto
267	1-Isobutil-piperazina

Ejemplo de referencia 268: Acetato de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etilo

Se añadió gota a gota trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmoles) a una disolución de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etanol (260 mg, 1,29 mmoles) en diclorometano seco (20 ml) a 0 a 5 °C seguido de la adición de cloruro de acetilo (0,2 ml, 2,81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se extinguió en agua con hielo (30 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando acetato de 2-(2-metil-4-fenil-pirrol-1-il)etilo (300 mg, 96 %) como un líquido marrón.

Ejemplos de referencia 269 a 270

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 268:

Ejemplo de referencia	Compuesto
269	<i>N</i> -[2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)-etil]acetamida
270	Acetato de 2-(3-fenil-pirrol-1-il)-etilo

Ejemplo de referencia 271: 2-(3-Fenilpirrol-1-il)acetato de etilo

Se disolvieron clorhidrato de éster etílico de glicina (0,44 g, 3,17 mmoles), acetato sódico (0,47 g, 5,76 mmoles) en una cantidad mínima de agua (5 ml) y se añadió a ácido acético glacial (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y a continuación se añadió a una disolución de 2,5-dimetoxi-3-fenil-tetrahidrofurano (0,6 g, 2,88 mmoles) en ácido acético glacial (5 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una copiosa cantidad de agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 2-(3-fenilpirrol-1-il)acetato de etilo (0,55 g, 83 %).

Ejemplo de referencia 272: Ácido 2-(3-isopropilpirrol-1-il)acético

Se añadió ácido trifluoroacético (1,20 ml, 15,70 mmoles) a una disolución de 2-(3-isopropil-pirrol-1-il)acetato de terc-butilo (350 mg, 1,57 mmoles) en diclorometano a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se basificó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La disolución se lavó con éter dietílico y la disolución alcalina se acidificó a continuación con HCl acuoso concentrado y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando ácido 2-(3-isopropilpirrol-1-il)acético (180 mg, 69 %) como un semi-sólido.

Ejemplos de referencia 273 a 275

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 272:

Ejemplo de referencia	Compuesto
273	Ácido 2-(3-isobutil-pirrol-1-il)acético
274	Ácido 2-(3-ciclobutilpirrol-1-il)acético
275	1-(2-Metilalil)piperazina

Ejemplo de referencia 276: 2-(3-Isopropilpirrol-1-il)acetato de metilo

Se añadió carbonato de potasio (298 mg, 2,15 mmoles) a una disolución de ácido 2-(3-isopropilpirrol-1-il)acético (180 mg, 1,07 mmoles) en acetona a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,13 ml, 2,15 mmoles) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 1-2 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 2-(3-Isopropilpirrol-1-il)acetato de metilo (135 mg, 69 %) como un líquido.

Ejemplos de referencia 277 a 278

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 276:

Ejemplo de referencia	Compuesto
277	2-(3-Isobutilpirrol-1-il)acetato de metilo
278	2-(3-Ciclobutil-pirrol-1-il)acetato de metilo

Ejemplo de referencia 279: 2-[5-(Metoximetil-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il)]-2-oxo-acetato de etilo

Se añadió cloro-oxoacetato de etilo (760 mg, 5,59 mmoles) a una disolución de 2-metoximetil-1-metil-4-fenil-pirrol (750 mg 3,73 mmoles) y trietilamina (490 mg 4,85 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 2-[5-(metoximetil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetato de etilo (600 mg, 53 %) como un líquido.

Ejemplo de referencia 280

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 279:

Ejemplo de referencia	Compuesto
280	2-[1,5-Bis(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetato de etilo

Ejemplo de referencia 281: Ácido 2-[5-(metoximetil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acético

Se añadió hidróxido de litio (170 mg, 4,04 mmoles) a una disolución de 2-[5-(metoximetil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetato de etilo (600 mg, 1,90 mmoles) en metanol (20 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con ácido acético. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando ácido 2-[5-(metoximetil)-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acético (350 mg, 64 %) como un sólido.

Ejemplos de referencia 282 a 283

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 281:

Ejemplo de referencia	Compuesto
282	Ácido 2-[1,5-bis(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acético
283	Ácido 2-[1-(2-metoxietil)-3-(3-tienil)pirrol-2-il]-2-oxo-acético

Ejemplo de referencia 284: Cloruro de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo

Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (19,5 ml, 0,21 moles) a una disolución a 0 °C de 1,2-dimetil-4-fenil-pirrol (30,5 g, 0,178 moles) en diclorometano seco (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando cloruro de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo (46 g, 99 %) como un aceite marrón.

Ejemplos de referencia 285 a 348

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 284:

Ejemplo de referencia	Compuesto
285	Cloruro de 2-oxo-(1-fenilpirrol-2-il)acetilo
286	Cloruro de 2-(5-metil-1-fenilpirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
287	Cloruro de 2-(5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
288	Cloruro de 2-(2-metil-7-fenil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]pirazin-6-il)-2-oxo-acetilo
289	Cloruro de 2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolizina-3-il)acetilo
290	Cloruro de 2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-6-il)acetilo
291	Cloruro de 2-(1-isopropil-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
292	Cloruro de 2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
293	Cloruro de 2-[3-(2-furil)-1,5-dimetil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
294	Cloruro de 2-[1,5-dimetil-3-(2-tienil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
295	Cloruro de 2-(3-isopropil-1,5-dimetil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
296	Cloruro de 2-(1,5-dimetil-3-tetrahidropiran-4-il-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
297	Cloruro de 2-(1,4-dimetil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo (obtenido como una mezcla con el regioisómero cloruro de 2-(1,3-dimetil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo)
298	Cloruro de 2-(5-isopropil-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
299	Cloruro de 2-[3-isopropil-1-(2-metoxietil)-5-metil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
300	Cloruro de 2-[1-(2-etoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
301	Cloruro de 2-[1-(3-metoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
302	Cloruro de 2-(5-etil-1-metil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
303	Cloruro de 2-[5-etil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo

Ejemplo de referencia	Compuesto
304	2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-1-carboxilato de etilo
305	2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-1-carboxilato de metilo
306	Cloruro de 2-[3-(2-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
307	Cloruro de 2-[4-(2-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
308	Cloruro de 2-[3-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
309	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)pirrol-1-il]acetato de metilo
310	Cloruro de 2-[1-(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo y cloruro de 2-[1-(metoximetil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
311	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il]acetato
312	Cloruro de 2-[1-(2-acetamidoetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
313	Cloruro de 2-[1-(2-metoxietil)-3-(2-tienil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
314	Cloruro de 2-[3-isobutil-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
315	Cloruro de 2-[3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo y cloruro de 2-[4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
316	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-fenil-pirrol-1-il]acetato de etilo
317	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-fenil-pirrol-1-il]acetato de metilo y 2-[2-(2-cloro-2-oxo-acetil)-4-fenil-pirrol-1-il]acetato de metilo
318	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il]acetato de isopropilo
319	Cloruro de 2-[5-isopropil-1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
320	Cloruro de 2-[3-(2-metoxietil)-5-metil-1-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
321	Cloruro de 2-[1-(2-metoxietil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
322	Cloruro de 2-[3-isopropil-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
323	Cloruro de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
324	Cloruro de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
325	Cloruro de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
326	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-(2-tienil)pirrol-1-il]acetato de metilo
327	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-isopropil-pirrol-1-il]acetato de metilo
328	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-isobutil-pirrol-1-il]acetato de metilo
329	Cloruro de 2-(4-fluoro-1,5-dimetil-3-fenil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
330	Cloruro de 2-[5-metil-3-fenil-1-(2-piridilmetil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
331	Cloruro de 2-[5-metil-3-fenil-1-(3-piridilmetil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
332	Cloruro de 2-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
333	Cloruro de 2-[1-(2-isopropoxietil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
334	Cloruro de 2-[5-metil-3-fenil-1-(4-piridilmetil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
335	Cloruro de 2-[3-ciclobutil-1-(2-metoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
336	2-[2-(2-Cloro-2-oxo-acetil)-3-ciclobutil-pirrol-1-il]acetato de metilo
337	Cloruro de 2-(1-metil-3-fenil-5-propil-pirrol-2-il)-2-oxo-acetilo
338	Cloruro de 2-[5-etil-1-(metoximetil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
339	Cloruro de 2-[1-(etoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
340	Cloruro de 2-[5-metil-1-(2-metilsulfaniletal)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
341	Cloruro de 2-[1-(3-etoxipropil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
342	Cloruro de 2-[1-(2-metoxietoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
343	Cloruro de 2-[5-metil-3-fenil-1-(propoximetil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
344	Cloruro de 2-[5-metil-1-(2-fenoxietil)-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
345	Cloruro de 2-[5-metil-3-fenil-1-(2-propoxietil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
346	Cloruro de 2-[1-(4-metoxibut-2-enil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
347	Cloruro de 2-[1-(4-metoxibutil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo
348	Cloruro de 2-[1-(butoximetil)-5-metil-3-fenil-pirrol-2-il]-2-oxo-acetilo

Ejemplo de referencia 349: 2-[1-(2-Metoxietil)-3-(3-tienil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetato de etilo

5 Se añadió lentamente oxalato de cloroetil (0,13 ml, 1,18 mmoles) a una disolución enfriada de 1-(2-metoxi-etil)-3-tiofen-2-il-1*H*-pirrol (300 mg, 1,55 mmoles) y trietilamina (0,28 ml) en diclorometano seco (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 2-[1-(2-metoxietil)-3-(3-tienil)pirrol-2-il]-2-oxo-acetato de etilo (250 mg, 85 %) como un líquido aceitoso marrón.

10 **Ejemplo de referencia 350: 2-Cloro-4,6-dimetil-piridina**

15 Se enfrió una mezcla de 2-amino-4,6-dimetilpiridina (90 g, 0,736 moles) y cloruro sódico (216 g, 3,69 moles) en ácido clorhídrico concentrado (720 ml) a entre -15 y -20 °C. Se añadió una disolución de nitrito de sodio (71,2 g, 1,03 moles) en agua (135 ml) durante 30 min. Se añadió más cloruro sódico (216 g, 3,69 moles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato

sólido (700 g) y se extrajo con diclorometano (1 l), se filtró y se separaron las dos fases. La fase orgánica se concentró a vacío y el bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 de malla) con 20 % de diclorometano en éter de petróleo como eluyente proporcionando 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (40 g, 38 %) como un sólido.

5

Ejemplo de referencia 351: 1-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazina

Se calentó una disolución de piperazina (195 g, 2,26 moles) en diglima (250 ml) a 160 °C y se añadió una disolución de 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (40 g, 0,283 moles) en diglima (150 ml) durante un periodo de 30 min. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 36 h y a continuación se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto en bruto. La destilación a vacío para eliminar diglima proporcionó 1-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina (50 g, 92 %) como un aceite.

10

15

Ejemplos de referencia 352 a 354

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 351:

Ejemplo de referencia	Compuesto
352	1-(2-Piridil)piperazina
353	1-(6-Metil-2-piridil)piperazina
354	1-(4-Metil-2-piridil)piperazina

20

Ejemplo de referencia 355: 1-(4,6-Dimetil-2-piridil)-4-(4-nitrofenil)piperazina

Se agitó una disolución de 1-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina (52 g, equivalente a 50,0 g después de corregir la diglima residual determinada por análisis de CG, 265 mmoles) y carbonato de potasio (72,4 g, 523 mmoles) en diglima (150 ml) a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se calentó a 150 °C. Se añadió una disolución de 1-cloro-4-nitro-benceno (62 g, 392 mmoles) en diglima (150 ml) durante 15 min y la mezcla se calentó a reflujo durante 46 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se filtró para eliminar las sales insolubles y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2 × 250 ml). El filtrado se concentró a vacío dando un aceite viscoso, al que se añadió ácido clorhídrico 3 N (650 ml). Después de agitar durante 1 h, el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (100 ml). Este sólido se agitó en acetato de etilo (500 ml) durante 30 min y se filtró. El procedimiento se repitió una vez más dando el producto en bruto como su sal de clorhidrato (85 g). La sal se suspendió en agua (1,0 L), se basificó a pH ~9 con hidróxido de amonio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 750 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 250 ml), se secaron y se evaporaron a sequedad proporcionando 1-(4,6-dimetil-2-piridil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (49 g, 60 %) como un sólido.

25

30

35

Ejemplos de referencia 356 a 360

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 355:

40

Ejemplo de referencia	Compuesto
356	[2-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenil]metanol
357	1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina
358	5-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-nitro-anilina
359	1-Metil-4-(5-nitro-1-naftil)piperazina
360	1-(4,6-Dimetil-2-piridil)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)piperazina

Ejemplo de referencia 361: 2-Cloro-5-nitro-fenol

Se añadió gota a gota una disolución saturada de nitrito de sodio (1,8 g, 26,0 mmoles) en agua (12 ml) a una suspensión de 2-amino-5-nitro-fenol (2,0 g, 13,0 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de cobre (I) (5,15 g, 52,0 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) calentada a entre 60 y 70 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 min y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y después de agitar durante 5 min se separó la fase orgánica y la fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 × 50 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 2-cloro-5-nitro-fenol (2,08 g, 92 %) como un sólido amarillo cristalino.

45

50

55

Ejemplo de referencia 362: 1-Fluoro-5-nitro-naftaleno

Se añadió nitrito de sodio (660 mg, 9,57 mmoles) en porciones a una suspensión de 5-nitronaftalen-1-amina (1,2 g, 6,38 mmoles) en una mezcla 1:1 de agua/ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a -5 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a -5 °C y se añadió una disolución al 60 % en peso/peso de ácido hexafluorofosfórico (6 ml). El precipitado marrón se filtró y se lavó con agua fría y éter dietílico y a continuación se dejó secar a vacío. El sólido resultante se suspendió en tolueno y se calentó a 110 °C durante 2 h antes de que a continuación se dejara enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando éter de petróleo como eluyente proporcionó 1-fluoro-5-nitro-naftaleno (450 mg, 37 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 363: 2-Benciloxi-1-cloro-4-nitro-benceno

Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,6 ml, 5,04 mmoles) a una mezcla de 2-cloro-5-nitro-fenol (800 mg, 4,61 mmoles) y carbonato de potasio (1,27 g, 9,22 mmoles) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 2 h. El residuo inorgánico se separó por filtración y se lavó con acetona (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío y el residuo resultante se disolvió a continuación en acetato de etilo (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua (2 × 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 2-benciloxi-1-cloro-4-nitro-benceno (1,20 g, 99 %) como un sólido color crema.

Ejemplo de referencia 364: 1-(2-Benciloxi-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina

Se purgó una mezcla de 2-benciloxi-1-cloro-4-nitro-benceno (700 mg, 2,66 mmoles), 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (457 mg, 2,39 mmoles) y carbonato de cesio (2,58 g, 7,97 mmoles) en tolueno (30 ml) con gas argón. Se añadieron acetato de paladio (24 mg, 0,106 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)-2'-N,N-dimetilamino)-bifenilo (42 mg, 0,106 mmoles). Después de purgar de nuevo con gas argón, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado y los lavados combinados se lavaron sucesivamente con agua (2 × 50 ml), salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 1-(2-benciloxi-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina (510 mg, 46 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 365: 4-[3-[[2-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenil]metoxi]propil]morfolina

Se añadieron sucesivamente hidróxido sódico acuoso (50 % en peso/peso, 10 g, 125 mmoles) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,20 g) a una disolución de [2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenil]metanol (0,50 g, 1,46 mmoles) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 45 min, a continuación se añadió 4-(3-cloro-propil)-morfolina (0,50 g, 3,00 mmoles) y el reflujo continuó durante 28 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó por CCF preparativa eluyendo con 2 % de metanol en cloroformo proporcionando 4-[3-[[2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenil]metoxi]propil]morfolina (550 mg, 80 %) como un sólido.

Ejemplos de referencia 366 y 367

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 365.

Ejemplo de referencia	de	Compuesto
366		2-[[2-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenil]metoxi]-N,N-dimetil-etanamina
367		1-(4,6-Dimetil-2-piridil)-4-[2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoximetil]-4-nitro-fenil]piperazina

Ejemplo de referencia 368: 1-(3-Cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina

Se enfrió 50 % de ácido clorhídrico acuoso (30 ml) a -20 °C, se añadió 5-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-nitro-anilina (1,4 g, 4,28 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de nitrito de sodio (350 mg, 5,14 mmoles) en agua (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución enfriada de cloruro de cobre (I) (635 mg, 6,42 mmoles) en 50 % de ácido clorhídrico (20 ml) durante un periodo de 20 min y se agitó durante otros 10 min antes de basificarse con disolución saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina (800 mg, 54 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 369: 2-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenol

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 1-(2-benciloxi-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazina (720 mg, 1,72 mmoles) a entre 0 y 5 °C, seguido de ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, a continuación se enfrió a entre 0 y 5 °C y se extinguió con disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se añadió cloroformo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando un residuo en bruto. La trituración con éter de petróleo proporcionó 2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenol (510 mg, 90 %) como un sólido amarillo parduzco.

Ejemplo de referencia 370: Acetato de [2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenilo]

Se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,17 mmoles) a una disolución de 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenol (500 mg, 1,52 mmoles) en diclorometano seco (20 ml), seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (0,2 ml, 2,80 mmoles). Después de agitar durante 15 min, se añadió agua y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 30 ml), salmuera (2 × 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con 5 % de diclorometano en éter de petróleo (2 × 20 ml) proporcionando acetato de [2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-5-nitro-fenilo] (365 mg, 65 %) como un sólido amarillo parduzco pálido.

Ejemplo de referencia 371

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 370.

Ejemplo de referencia	Compuesto
371	<i>N</i> -[2-(2-Metil-4-fenil-pirrol-1-il)etil]acetamida

Ejemplo de referencia 372: 2-Bromometil-1-metoxi-3-nitro-benceno

Se añadió *N*-bromosuccinimida (590 mg, 3,30 mmoles) a una disolución de 1-metoxi-2-metil-3-nitro-benceno (500 mg, 3,0 mmoles) en tetracloruro de carbono (5 ml), seguido de una cantidad catalítica de peróxido de dibenzoilo (25 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 20 ml), se secó sobre el sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitro-benceno (640 mg, 86 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 373: 2-(2-Metoxi-6-nitro-fenil)acetonitrilo

Se añadió cianuro de sodio (165 mg, 3,36 mmoles) a una disolución de 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitro-benceno (680 mg, 2,56 mmoles) en etanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionando 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)acetonitrilo (300 mg, 61 %).

Ejemplo de referencia 374: 2-(2-Metoxi-6-nitro-fenil)acetato de etilo

Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (1 ml) a una disolución de 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)acetonitrilo (200 mg, 1,04 mmoles) en 95 % de etanol (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se extinguió en agua helada y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)acetato de etilo (180 mg, 72 %).

Ejemplo de referencia 375: 2-(2-Metoxi-6-nitro-fenil)etanol

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20 % en peso; 2,38 g, 16,8 mmoles) en tolueno a una disolución de 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)acetato (1,0 g, 4,18 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se vertió en ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica separada se lavó con agua (2 × 30 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)etanol (780 mg, 94 %).

Ejemplo de referencia 376: [1-(Metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-il]metanol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (113 mg, 3,06 mmoles) en porciones a una disolución con agitación de 1-(metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,04 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) durante un

periodo de 15 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h y a continuación se extinguió con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando [1-(metoximetil)-4-fenil-pirrol-2-il]metanol (400 mg, 91 %) como un líquido marrón.

5

Ejemplo de referencia 377: 4-Nitro-2,3-dihidrobenzofurano

Se disolvió 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)etanol (700 mg, 3,55 mmoles) en ácido polifosfórico (3 ml) y se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua con agua con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 4-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (400 mg, 68 %).

10

Ejemplo de referencia 378: 1-(4-Nitrofenil)-4-(2-piridil)piperazina

Se añadió una mezcla de 1-cloro-4-nitro-benceno (4,34 g, 27,6 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (5,08 g, 36,8 mmoles) a una disolución de 1-(2-piridil)piperazina (3,0 g, 18,4 mmoles) en diglima (10 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua (5 x 40 ml), salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando un compuesto en bruto. Éste se purificó lavando con hexano (5 x 5 ml) y a continuación pentano (2 x 5 ml) proporcionando 1-(4-nitrofenil)-4-(2-piridil)piperazina (4,0 g, 77 %) como un sólido amarillo.

20

Ejemplos de referencia 379 a 381

25 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 378:

Ejemplo de referencia	Compuesto
379	1-(6-Metil-2-piridil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
380	1-(4-Metil-2-piridil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
381	6-[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]piridina-3-carbaldehído

Ejemplo de referencia 382: 4-[[16-[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]-3-piridil]metil]morfolina

30 Se añadió morfolina (250 mg, 2,87 mmoles) a una suspensión de 6-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]piridin-3-carbaldehído (750 mg, 2,41 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (454 mg, 7,23 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío dando un sólido gomoso que se disolvió en cloroformo (40 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 4-[[16-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-3-piridil]metil]morfolina (550 mg, 59 %).

35

Ejemplo de referencia 383: 1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)piperidina

40

Se añadió piperidina (0,80 g, 9,42 mmoles) a una disolución de 3,4-difluoro-nitrobenceno (1,0 g, 6,28 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) y diisopropiletilamina (1,62 g, 12,57 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. El acetonitrilo se eliminó a vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidina (1,3 g, 92 %) como un líquido amarillo.

45

Ejemplos de referencia 384 a 388

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 383:

50

Ejemplo de referencia	Compuesto
384	1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)-4-(2-piridil)piperazina
385	1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)-4-isobutil-piperazina
386	4-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)morfolina
387	1-(4-Nitrofenil)piperidina
388	4-(4-Nitrofenil)morfolina

Ejemplo de referencia 389: 1-Bencil-4-(4-nitrofenil)piperazina

Se añadió bromuro de bencilo (1,42 ml, 11,6 mmoles) a una disolución de 1-(4-nitrofenil)piperazina (2,0 g, 11,6 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) con trietilamina (2,68 ml, 19,32 mmoles) y se sometió a reflujo durante 12 h. La

55

mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 1-bencil-4-(4-nitrofenil)piperazina (2,2 g, 77 %).

5 **Ejemplo de referencia 390: 1-(1,2-Dimetilpropil)-4-(4-nitrofenil)piperazina**

Se añadió 3-metil-2-butanona (0,76 ml, 7,24 mmoles) a una disolución de 1-(4-nitrofenil)piperazina (1,0 g, 4,83 mmoles) en metanol (10 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,81 g, 28,98 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h, se enfrió y a continuación se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 5-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente proporcionó 1-(1,2-dimetilpropil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (0,46 g, 34 %).

15 **Ejemplos de referencia 391 a 392**

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 390:

Ejemplo de referencia	Compuesto
391	1-(2-Metoxi-1-metil-etil)-4-(4-nitrofenil)piperazina
392	1-[2-(2-Furil)-1-metil-etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina

20 **Ejemplo de referencia 393: 2-(4-Nitrofenil)-5-(1-piperidilmetil)oxazol**

Se calentó 5-(bromometil)-2-(4-nitrofenil)oxazol (800 mg, 2,82 mmoles) con piperidina (10 ml) en un tubo cerrado a 100-110 °C durante 12 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua (300 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para eliminar el exceso de piperidina. El residuo se secó dando 2-(4-nitrofenil)-5-(1-piperidilmetil)oxazol (700 mg, 86 %) como un sólido de color naranja claro.

Ejemplo de referencia 394: 4-Nitro-N-prop-2-inilbenzamida

30 A una disolución con agitación de clorhidrato de propargilamina (5,0 g, 54,6 mmoles) y piridina (7,8 g, 99,1 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió cloruro de 4-nitrobenzoilo (9,2 g, 49,6 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 4-nitro-N-prop-2-inil-benzamida (7,74 g, 77 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 395: 5-Metil-2-(4-nitrofenil)oxazol

40 A una disolución con agitación de 4-nitro-N-prop-2-inil-benzamida (7,5 g, 36,7 mmoles) en etanol (150 ml) se añadió una disolución de hidróxido potásico (4,1 g, 73,4 mmoles) en etanol (100 ml) y la mezcla se agitó a 50-55 °C durante 12 h. La mezcla se acidificó con ácido acético y se concentró a sequedad a vacío a 45-50 °C. El residuo resultante se extrajo en acetato de etilo y la fase orgánica separada se lavó con agua; bicarbonato sódico acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol (3,47 g, 46 %) como un aceite.

45 **Ejemplo de referencia 396: Preparación de 5-(bromometil)-2-(4-nitrofenil)oxazol**

50 A una disolución con agitación de 5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol (3,2 g, 15,68 mmoles) y peróxido de benzoilo (10 mg, catalítico) en tetracloruro de carbono (20 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,77 g, 15,68 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 9 h, se filtró y el residuo se lavó con tetracloruro de carbono. Los filtrados combinados se lavaron con agua, disolución de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (60-120 de malla) con 30 % de acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionando 5-(bromometil)-2-(4-nitro-fenil)-oxazol (2,9 g, 65 %) como un sólido.

55 **Ejemplo de referencia 397: 2-Metil-1-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-1-ona**

60 Se añadió trietilamina (976 mg, 9,66 mmoles) a una disolución de 1-(4-nitrofenil)piperazina (1,00 g, 4,83 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min. A continuación se añadió cloruro de isobutirilo (617 mg, 5,79 mmoles) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 2-metil-1-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-1-ona (1,20 g, 90 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 398: 4-[4-(4,6-Dimetil)-2-piridil]piperazin-1-il]anilina

Se hidrogenó una disolución de 1-(4,6-dimetil-2-piridil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (49 g, 157 mmoles) en metanol sobre níquel Raney (15 g) a 90 psi de presión durante 36 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando un producto en bruto que se lavó con éter de petróleo (100 ml) proporcionando 4-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina (43,5 g, 98 %).

Ejemplos de referencia 399 a 417

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 398 a una presión adecuada:

Ejemplo de referencia	Compuesto
399	4-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-3-(3-morfolinopropoximetil)anilina
400	3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina
401	3-(2-Dimetilaminoetoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina
402	4-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoximetil]anilina
403	5-Amino-2-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]fenol
404	2,3-Dihidrobenzofuran-4-amina
405	4-[4-(2-Piridil)piperazin-1-il]anilina
406	4-[4-(6-Metil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina
407	4-[4-(4-Metil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina
408	5-(4-Metilpiperazin-1-il)naftalen-1-amina
409	4-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-3-metil-anilina
410	4-[4-[5-(Morfolinometil)-2-piridil]piperazin-1-il]anilina
411	3-Fluoro-4-(1-piperidil)anilina
412	3-Fluoro-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)anilina
413	3-Fluoro-4-morfolino-anilina
414	5-Fluoro-naftalen-1-amina
415	4-(1-Piperidil)anilina
416	4-Morfolinoanilina
417	4-[4-(2-Metoxi-1-metil-etil)piperazin-1-il]anilina

Ejemplo de referencia 418: 5-Nitro-2-pirrolidin-1-il-piridina

Se calentó una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (300 mg, 1,48 mmoles) y pirrolidina (313 mg, 4,41 mmoles) en tolueno (5 ml) a 110 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 5-nitro-2-pirrolidin-1-il-piridina (250 mg, 88 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 419: 2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina

Se añadió cloruro estannoso dihidratado (2,6 g, 11,5 mmoles) a una disolución de 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (800 mg, 2,31 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con trietilamina. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra con 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 2-cloro-4-[4-(4,6-dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]anilina (470 mg, 64 %) como un aceite marrón claro viscoso.

Ejemplos de referencia 420 a 428:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 419:

Ejemplo	Compuesto
420	6-Pirrolidin-1-il-piridin-3-amina
421	1-Etil-4-fluoro-indol-5-amina
422	4-(4-Bencilpiperazin-1-il)anilina
423	4-Oxazol-2-ilanilina
424	3-Fluoro-4-oxazol-2-il-anilina
425	4-[4-(1,2-Dimetilpropil)piperazin-1-il]anilina
426	1-[4-(4-Aminofenil)piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
427	4-[4-[2-(2-Furil)-1-metil-etil]piperazin-1-il]anilina
428	4-[(5-Piperidilmetil)oxazol-2-il]anilina

Ejemplo de referencia 429: 5-Nitronaftalen-1-amina

Una disolución a 70 °C de sulfuro de sodio (3,17 g, 32,97 mmoles) y bicarbonato sódico en agua (7 ml) se añadió gota a gota a la suspensión de 1,5-dinitronaftaleno (2,0 g, 9,16 mmoles) en metanol (30 ml) a reflujo y la mezcla
 5 resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se extinguió con hielo y se agitó durante otros 10 min, seguido de acidificación con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, a continuación se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase acuosa se basificó con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y la concentración a vacío proporcionó 5-nitronaftalen-1-
 10 amina (710 mg, 42 %) como un sólido marrón.

Ejemplo de referencia 430: 5-Bromoisoquinolina

Se añadió una disolución de nitrito de sodio (2,15 g, 31,21 mmoles) en agua (2 ml) a una disolución de isoquinolin-5-ilamina (3,0 g, 20,80 mmoles) en 46 % de bromuro de hidrógeno acuoso (9,98 g, 124,84 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió una disolución de bromuro cuproso (3,58 g, 24,96 mmoles) en 46 % de bromuro de hidrógeno acuoso (9,98 g, 124,84 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se basificó con amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron proporcionando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) con 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionó 5-bromoisoquinolina (2,3 g, 53 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 431: 5-Bromo-8-nitro-isoquinolina

Se añadió en porciones nitrato de potasio (1,17 g, 11,59 mmoles) a una disolución de 5-bromo-isoquinolina (2,0 g, 9,66 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se basificó con amoníaco acuoso. La fase acuosa se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 5-bromo-8-nitro-isoquinolina (2,0 g, 82
 30 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 432: 3-Fenilfurano

Se disolvieron ácido furano-3-borónico (1,0 g, 8,93 mmoles), bromobenceno (1,26 g, 8,04 mmoles) y carbonato sódico (1,89 g, 17,86 mmoles) en una mezcla de tolueno (15 ml) y metanol (5 ml) y se purgó con argón durante 15 min. Se añadió tetraquispaladio (0) (20 mg) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 15 min. La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y se filtraron los sólidos resultantes que se formaron y el filtrado se concentró a vacío dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 de malla) usando 2 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente proporcionó 3-fenilfurano (0,9 g, 70 %).

Ejemplo de referencia 433: 2,5-Dimetoxi-3-fenil-2,5-dihidrofurano

Se añadió gota a gota bromo (0,83 g, 5,31 mmoles) disuelto en metanol (5 ml) a una disolución de 3-fenilfurano (0,85 g, 5,90 mmoles) en metanol (5 ml) y éter dietílico (3 ml) a -40 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a -25
 45 °C y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de bicarbonato, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 de malla) con 2 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente proporcionó 2,5-dimetoxi-3-fenil-2,5-dihidrofurano (0,65 g, 54 %).

Ejemplo de referencia 434: Isoquinolin-8-amina

Se hidrogenó una suspensión de 5-bromo-8-nitro-isoquinolina (2,0 g, 7,93 mmoles), trietilamina (1,2 g, 11,90 mmoles) y Pd/C (10 %; 200 mg) en dimetilformamida (10 ml) a presión atmosférica durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío proporcionando isoquinolin-8-amina (700 mg, 66 %) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplos de referencia 435 y 436:

60 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 434:

Ejemplo	Compuesto
435	2,5-Dimetoxi-3-fenil-tetrahidrofurano
436	3-Fluoro-4-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]anilina

Ejemplo de referencia 437: Naftalen-2-amina

Se añadió ácido polifosfórico (7,5 g) a una mezcla de ácido 2-naftoico (600 mg, 3,48 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (254 mg, 3,66 mmoles) a temperatura ambiente y se calentó lentamente a 160 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extinguió con hielo picado (50 g). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 20 ml). El filtrado y los lavados combinados se basificaron con disolución al 10 % de hidróxido potásico (100 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 25 ml), éter de petróleo (2 x 20 ml), éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó a vacío proporcionando naftalen-2-amina (165 mg, 34 %) como un sólido rosa claro.

Ejemplo de referencia 438: 2-Fluoro-4-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]anilina

Se añadió 2-fluoro-4-yodoanilina (750 mg, 3,16 mmoles) a una suspensión de 2-piridil-piperazina (568 mg, 3,48 mmoles), 8-hidroxiquinolina (68 mg, 0,47 mmoles) y carbonato de potasio (660 mg, 4,74 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) bajo una atmósfera inerte. Se añadió yoduro cuproso (94 mg, 0,47 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 140-145 °C durante 16 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hidróxido de amonio, acetato de etilo y carbón vegetal y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (100-200 de malla) usando 13 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 2-fluoro-4-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]anilina (220 mg, 26 %) como un semi-sólido naranja.

Ejemplos 439 a 444:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 438:

Ejemplo de referencia	Compuesto
439	2-Fluoro-4-morfolino-anilina
440	2-Fluoro-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)anilina
441	2-Fluoro-4-(1-piperidil)anilina
442	2-Fluoro-4-[4-(2-metilalil)piperazin-1-il]anilina
443	4-[4-(2,2-Dimetilpropil)piperazin-1-il]-2-fluoro-anilina
444	4-[4-(4,6-Dimetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-fluoro-anilina

Ejemplo de referencia 445: Ácido 3-fluoro-4-nitro-benzoico

Se añadió en porciones 2-fluoro-4-metil-1-nitro-benceno (1,0 g, 12,9 mmoles) a una suspensión de dicromato de potasio (5,04 g, 17,16 mmoles) en ácido acético glacial (8 ml), seguido de ácido sulfúrico concentrado (3,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando ácido 3-fluoro-4-nitro-benzoico (1,9 g, 83 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 446: Cloruro de 3-fluoro-4-nitro-benzoilo

Una disolución con agitación de ácido 3-fluoro-4-nitro-benzoico (1,65 g, 8,91 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se evaporó a vacío el cloruro de tionilo de exceso y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno proporcionando cloruro de 3-fluoro-4-nitro-benzoilo (1,7 g, 99 %) como un aceite marrón.

Ejemplo de referencia 447:

El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo de referencia 446:

Ejemplo de referencia	Compuesto
447	Cloruro de 2-fluoro-4-nitro-benzoilo

Ejemplo de referencia 448: N-(2,2-Dimetoxietil)-3-fluoro-4-nitro-benzamida

A una disolución refrigerada de dimetilacetal de aminoacetaldehído (0,91 ml, 8,30 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió bicarbonato sódico (769 mg, 9,16 mmoles) y a continuación se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-fluoro-4-nitro-benzoilo (1,7 g, 8,30 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua,

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando N-(2,2-dimetoxietil)-3-fluoro-4-nitro-benzamida (2,0 g, 90 %) como un líquido marrón.

Ejemplo de referencia 449 a 450:

5

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 448:

Ejemplo de referencia	Compuesto
449	N-(2,2-Dimetoxietil)-4-nitro-benzamida
450	N-(2,2-Dimetoxietil)-2-fluoro-4-nitro-benzamida

Ejemplo de referencia 451: 2-(3-Fluoro-4-nitrofenil)oxazol

10

Se añadió en porciones pentóxido fosforoso (4,14 g, 29,41 mmoles) a una disolución de N-(2,2-dimetoxietil)-3-fluoro-4-nitro-benzamida (2,0 g, 7,35 mmoles) en ácido metanosulfónico (3 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla se calentó a 145 °C durante 5 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se extinguió con hielo picado y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron proporcionando el residuo en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida con sílice (60-120 de malla) usando 15 % de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente proporcionó 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)oxazol (500 mg, 33 %) como un sólido blanco.

15

Ejemplos 452 a 453:

20

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo de referencia 451:

Ejemplo de referencia	Compuesto
452	2-(4-Nitrofenil)oxazol
453	2-(2-Fluoro-4-nitrofenil)oxazol

Ejemplo de referencia 454: 1-Etil-4-fluoro-5-nitro-indol

25

Se añadió 2,3-dicloro-5,6-dicianohidroquinona (1,02 g, 4,50 mmoles) a la disolución de 4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol (0,47 g, 2,25 mmoles) en benceno (30 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 7 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración a vacío proporcionó el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionó 1-etil-4-fluoro-5-nitro-indol (0,33 g, 72 %) como un sólido amarillo.

30

Ejemplo de referencia 455: 1-Etil-4-fluoro-5-nitro-indolina

35

Se añadió carbonato de potasio anhidro (0,83 g, 6 mmoles) a una disolución de 4-fluoro-5-nitro-indolina (0,54 g, 3 mmoles) en acetona (20 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 min y se añadió gota a gota bromuro de etilo (0,33 ml, 4,50 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h más. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), salmuera (3 x 10 ml) y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre malla de gel de sílice-alúmina neutra usando 5-8 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando 1-etil-4-fluoro-5-nitro-indolina (0,47 g, 75 %) como un sólido amarillo.

40

Ejemplo de referencia 456: 4-Fluoro-5-nitro-indolina

45

Se sometió una mezcla de 1-(4-fluoro-5-nitro-indolin-1-il)etanona (0,56 g, 2,51 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (3 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a vacío proporcionó 4-fluoro-5-nitro-indolina (0,35 g, 76 %) como un sólido amarillo.

50

Ejemplo de referencia 457: 1-(4-Fluoro-5-nitro-indolin-1-il)etanona

55

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (0,22 ml) a una disolución de 1-(4-fluoro-indolin-1-il)etanona (1 g, 5,58 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a -15 °C a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación la mezcla resultante se basificó con disolución de bicarbonato sódico (100 ml). La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (3 x 20 ml), se

60

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 10-12 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionó 1-(4-fluoro-5-nitro-indolin-1-il)etanona (0,56 g, 45 %) como un sólido amarillo.

5 **Ejemplo de referencia 458: 1-(4-Fluoro-indolin-1-il)etanona**

Se agitó una mezcla de 4-fluoro-indolina (1 g, 7,30 mmoles) y anhídrido acético (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), disolución de bicarbonato sódico (3 x 20 ml), salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 1-(4-fluoro-indolin-1-il)etanona (1 g, 77 %) como un sólido blanco.

15 **Ejemplo de referencia 459: 4-Fluoroindolina**

Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (1,86 g, 29,62 mmoles) a una disolución de 4-fluoro-1H-indol (2 g, 14,81 mmoles) en ácido acético (20 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (5 x 20 ml), disolución de bicarbonato sódico (3 x 30 ml), salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando 5 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionó 4-fluoroindolina (1 g, 45 %) como un líquido marrón.

25 **Ejemplo de referencia 460: 4-Fluoro-1H-indol**

Se añadió níquel Raney (500 mg) a una suspensión de 1-[2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)vinil]pirrolidina (6 g, 25,42 mmoles) en metanol (50 ml) y se hidrogenó bajo presión atmosférica a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando 4-fluoro-1H-indol (2,05 g, 60 %) como un líquido marrón.

30 **Ejemplo de referencia 461: 1-[2-(2-Fluoro-6-nitro-fenil)vinil]pirrolina**

Se añadió pirrolidina (0,26 ml, 3,22 mmoles) a una disolución de 2-fluoro-6-nitrotolueno (5 g, 32,23 mmoles) en dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (50 ml) y se sometió a reflujo durante 48 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml), salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando 1-[2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)vinil]pirrolidina (6,08 g, 80 %) como un líquido marrón.

40 **Ejemplo de referencia 462: 2-Fluoro-4-oxazol-2-il-anilina**

Se añadió una disolución con agitación de 2-(3-fluoro-4-nitro-fenil)oxazol (500 mg, 2,40 mmoles) en metanol (10 ml) a cloruro estannoso (2,7 g, 12,01 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de Celite. El filtrado se basificó con disolución de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-fluoro-4-oxazol-2-il-anilina (350 mg, 83 %) como un sólido de color amarillo.

50 **Ejemplo de referencia 463: 1-(Clorometoxi)butano**

Se pasó continuamente cloruro de hidrógeno a través de una suspensión de n-butanol (10 g, 135,13 mmoles) y paraformaldehído (4,06 g, 135,33 mmoles) hasta que la mezcla apareció transparente con dos fases separadas. La fase superior se separó y se destiló fraccionadamente proporcionando 1-clorometoxi-butano (8 g, 48 %).

55 **Ejemplo de referencia 464: 4-Metoxibutil-4-metilbencenosulfonato**

Se añadió trietilamina (2,91 g, 28,86 mmoles) a la disolución con agitación de 4-metoxi-1-butanol (1,00 g, 9,62 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,83 g, 9,62 mmoles) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) con 0 % al 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente proporcionando 4-metoxibutil-4-metilbencenosulfonato (800 mg, 32 %) como un líquido.

65

Ejemplo de referencia 465: 4-(Bromometil)-2-metil-oxazol

Se añadieron tetrabromuro de carbono (1,58 g 4,77 mmoles) y trifetilfosfina (1,25 g 4,77 mmoles) a una disolución de (2-metiloxazol-4-il)metanol (450 mg 3,98 mmoles) en acetonitrilo seco (8 ml) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío proporcionando el producto en bruto que se usó sin más purificación.

Ejemplo de referencia 466: (2-Metiloxazol-4-il)metanol

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M (23,23 ml; 23,23 mmoles) a una disolución de 2-metiloxazol-4-caboxilato de metilo (1,1 g, 7,80 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a -60 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió cloruro de amonio saturado acuoso y la suspensión resultante se filtró y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando (2-metiloxazol-4-il)metanol (450 mg, 51 %) como un semi-sólido.

Ejemplo de referencia 467: 2-Metiloxazol-4-caboxilato de metilo

Se añadieron hexametilentetramina (11,7 g, 5,00 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a una suspensión con agitación de bromuro de cobre (18,7 g, 83,85 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C y se purgó con gas argón durante 20 min. A la mezcla se añadió 2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-caboxilato de metilo (3 g, 20,97 mmoles) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado e hidróxido de amonio. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado e hidróxido de amonio, 10 % de ácido cítrico acuoso, disolución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 2-metiloxazol-4-caboxilato de metilo (1,1 g, 34 %) como un sólido.

Ejemplo de referencia 468: 2-Metil-4, 5-dihidrooxazol-4-caboxilato de metilo

Se añadió trietilamina (5,86 g, 58,01 mmoles) a una suspensión de metilclorhidrato de L-serina (4,5 g, 29,03 mmoles) y clorhidrato de etilacetimidato (4,3 g, 34,95 mmoles) en diclorometano (40 ml) a 0 °C durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido que precipitó en el filtrado se filtró de nuevo y se lavó con éter dietílico. El filtrado resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío proporcionando 2-metil-4,5-dihidrooxazol-4-caboxilato de metilo (3 g, 72 %) como un líquido.

Los Ejemplos 1 a 154 se describen en el presente documento. Los Ejemplos 5, 6 y 7 son ejemplos de la invención. Los restantes ejemplos son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: 2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida

Se añadió una disolución de cloruro de (1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-oxo-acetilo (46 g, 0,176 moles) en diclorometano seco (300 ml) a una disolución de 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina (40 g, 0,140 moles) y trietilamina (14,2 g, 0,140 moles) en diclorometano seco (300 ml) durante 15 min. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó en agua (200 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 200 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron dando un sólido. Éste se disolvió en acetona (580 ml) y se añadió gel de sílice (72,5 g, 100-200 de malla). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y los sólidos se lavaron con acetona (75 ml). Se repitió el tratamiento con sílice una segunda vez. El filtrado se concentró a ~ 300 ml (~ 4 vol), se añadió carbono activo (8 g) y se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se enfrió a 45-50 °C y se filtró sobre Celite, lavando con acetona (75 ml). La disolución se concentró de nuevo a ~300 ml y se añadió éter de petróleo (725 ml, 10 vol), lentamente, a reflujo. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min, a continuación se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h. El sólido se separó por filtración, se lavó con éter de petróleo (150 ml) y se secó a vacío proporcionando 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida (53,5 g, 74 %) como un sólido amarillo.

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo 1:

Ejemplo	Compuesto
2	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-acetamida
3	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
4	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida

Ejemplo	Compuesto
5	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-metil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-il)-2-oxo-acetamida
6	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolizina-3-il)-acetamida
7	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida
8	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-isopropil-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
9	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
10	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)-fenil}-2-oxo-acetamida
11	<i>N</i> -{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
12	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(3-furano-2-il-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
13	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1,5-dimetil-3-tiofen-2-il-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
14	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(3-isopropil-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
15	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1,5-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
16	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -naftalen-1-il-2-oxo-acetamida
17	<i>N</i> -{3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
18	2-(1,4-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
19	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]-fenil}-2-oxo-acetamida
20	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-isopropil-1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
21	<i>N</i> -{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
22	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-fenil}-2-oxo-acetamida
23	<i>N</i> -(2,3-Dihidro-benzofuran-4-il)-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
24	<i>N</i> -{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
25	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[3-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
26	<i>N</i> -{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
27	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-etoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
28	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(3-metoxi-propil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
29	2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo- <i>N</i> -quinolin-5-il-acetamida
30	<i>N</i> -Isoquinolin-5-il-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
31	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -quinolin-8-il-acetamida
32	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -quinolin-5-il-acetamida
33	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -piridin-4-il-acetamida
34	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-etil-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
35	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1-propil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
36	2-(1-Butil-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
37	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -quinolin-3-il-acetamida
38	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -[4-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida
39	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
40	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
41a	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirrol[1,2-a]azepin-3-il)-acetamida

Ejemplo	Compuesto
41b	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3-il)-acetamida
42	<i>N</i> -Isoquinolin-8-il-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
43	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -isoquinolin-8-il-2-oxo-acetamida
44	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -naftalen-2-il-2-oxo-acetamida
45	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
46	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
47	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
48	2-(1-Bencil-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
49	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[5-(4-metil-piperazin-1-il)-naftalen-1-il]-2-oxo-acetamida
50	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
51	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-acetamida
52	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
53	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-etil-1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
54	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-etil-1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
55	Éster etílico del ácido 2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-carboxílico
56	Éster metílico del ácido 2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-carboxílico
57	2-[3-(2-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
58	2-[4-(2-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
59	2-[3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
60	2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo- <i>N</i> -fenil-1-acetamida
61	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-pirrol-1-il)-acético
62	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-metoximetil-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
63	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-metoximetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
65	2-[1-(2-Acetilamino-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
66	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
67	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-3-tiofen-2-il-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
68	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[3-isobutil-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
69	Éster etílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
70	2-[3-(3-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
71	2-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
73	Éster etílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
74	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
77	Éster isopropílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
78	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
79	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -quinolin-5-il-acetamida
80	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[3-(2-metoxi-etil)-5-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida

Ejemplo	Compuesto
81	2-[1-(2-Metoxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo- <i>N</i> -fenil-acetamida
82	2-[1-(2-Metoxi-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo- <i>N</i> -propil-acetamida
83	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[3-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
84	2-[1-(2-Dimetilamino-etil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
85	2-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
86	2-[1-(2-Dimetilamino-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
87	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-3-tiofen-2-il-pirrol-1-il)-acético
88	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-[3-isopropil-pirrol-1-il]-acético
89	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-3-isobutil-pirrol-1-il)-acético
90	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(4-fluoro-1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
91	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1-piridin-2-ilmetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
92	<i>N</i> -[2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
93	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1-piridin-3-ilmetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
94	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
95	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida
96	<i>N</i> -[2-Fluoro-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
97	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-isopropoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
98	Éster metílico del ácido (2-{2-cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
99	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo- <i>N</i> -(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida
100	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[2-fluoro-4-oxazol-2-il-fenil]-2-oxo-acetamida
101	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida
102	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1-piridin-4-ilmetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
103	2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
104	2-[3-Ciclobutil-1-(2-metoxi-etil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]- <i>N</i> -{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
105	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida
106	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-4-piperidin-1-il-fenil)-2-oxo-acetamida
107	Éster metílico del ácido (3-ciclobutil-2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-pirrol-1-il)-acético
108	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{2-fluoro-4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
109	<i>N</i> -[2-Fluoro-4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
110	<i>N</i> -[2-Fluoro-4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
111	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenilaminoxalil}-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-acético
112	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -{4-[4-(2,2-dimetil-propyl)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2-oxo-acetamida
113	<i>N</i> -{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
114	<i>N</i> -(2-Fluoro-4-piperidin-1-il-fenil)-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
115	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-piperidin-1-il-fenil)-2-oxo-acetamida
116	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida
117	<i>N</i> -(2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
118	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida
119	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-piperidin-1-il-fenil)-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida

Ejemplo	Compuesto
120	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-{4-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
121	2-[1-(2-Metoxi-etil)-4-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-N-propil-acetamida
122	Éster metílico del ácido (2-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil}-4-fenil-pirrol-1-il)-acético
123	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
124	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-metil-3-fenil-5-propil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
125	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-etil-1-metoximetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
127	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(5-fluoro-naftalen-1-il)-2-oxo-acetamida
132	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(1-etoximetil-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
133	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-metil-1-(2-metilsulfanil-etil)-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
134	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-metil-1-(2-fenoxi-etil)-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
135	2-(1-Butoximetil-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida
136	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(3-etoxi-propil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
138	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(2-metoxi-etoximetil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
139	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-3-fenil-1-propoximetil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
140	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-metil-3-fenil-1-(2-propoxi-etil)-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
141	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(4-metoxi-but-2-enil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
142	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[1-(4-metoxi-butil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
143	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-N-(4-piperidin-1-il-fenil)-acetamida
148	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[3-fluoro-4-oxazol-2-il-fenil]-2-oxo-acetamida
154	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida

Ejemplo 126: N-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,19 g, 1,53 mmoles) a una disolución de 1-(2-metoxi-etil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol (0,30 g, 1,39 mmoles) en cloroformo (5 ml) a 0 °C y se calentó lentamente la temperatura ambiente a TA durante 30 min. La completitud de la reacción y la eliminación del cloruro de oxalilo en exceso a vacío proporcionó el cloruro de ácido intermedio, cloruro de [1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-oxo-acetilo, que se recogió en cloroformo (5 ml).
- 10 Éste se añadió a continuación a una disolución de 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,19 g, 0,97 mmoles) en cloroformo (5 ml) con trietilamina (0,28 g, 2,78 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y se extrajo en cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de bicarbonato, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se agitaron sobre alúmina neutra durante 10 min. La mezcla se filtró y se concentró a vacío proporcionando N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida (0,26 g, 40 %) como un sólido amarillo pálido.

15

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo 126:

Ejemplo	Compuesto
128	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(1-etil-4-fluoro-1H-indol-5-il)-2-oxo-acetamida
129	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-(2-metoxi-etil)-1-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
137	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(5-metil-1-metilsulfanilmetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
144	N-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
145	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[4-(4-isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida
146	N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[5-metil-1-(2-metil-oxazol-4-ilmetil)-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida
147	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-acetamida

Ejemplo	Compuesto
149	2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-acetamida
150	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[4-[4-(1,2-dimetilpropil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida
151	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[4-[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida
152	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[4-[4-(2-furano-2-il-1-metil-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida
153	2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-N-[4-(5-piperidin-1-ilmetil-oxazol-2-il)-fenil]-acetamida

Ejemplo 64: N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida

- 5 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (30 mg, 0,70 mmoles) a una suspensión de éster 2-(2-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil]-5-metil-3-fenil-pirrol-1-il)-etilico de ácido acético (340 mg, 0,59 mmoles) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 60 min. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante se disolvió en agua (20 ml). La disolución se acidificó con ácido acético 1 N para ajustar el pH a ~ 6 a 7 y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el compuesto en bruto. La purificación por CCF preparativa usando 2,5 % de metanol en cloroformo como eluyente proporcionó *N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida (230 mg, 73 %) como un sólido naranja.

15 **Ejemplo 72: N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-metoxi-etil)-3-tiofen-3-il-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida**

- 20 Se añadió diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,17 mmoles), (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (0,28 mg, 0,72 mmoles) a una disolución de ácido [1-(2-metoxi-etil)-3-tiofen-3-il-1H-pirrol-2-il]-oxo-acético (200 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano seco a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina (160 mg, 0,56 mmoles) y la mezcla se calentó a continuación en un tubo cerrado a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida dando el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa proporcionando *N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[1-(2-metoxi-etil)-3-tiofen-3-il-1H-pirrol-2-il]-2-oxo-acetamida (80 mg, 20 %) como un sólido.

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de un modo análogo al Ejemplo 72:

Ejemplo	Compuesto
130	<i>N</i> -[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(5-metoximetil-1-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida
131	2-(1,5-Bis-metoximetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)- <i>N</i> -[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida

30 **Ejemplo 75: 2-(1-Carbamoilmetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida**

- 35 Se calentaron éster etílico de ácido (2-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilaminoxalil]-3-fenil-pirrol-1-il)acético (100 mg, 0,17 mmoles) y amoniaco metanólico (5 ml) a 60 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Al completarse la reacción, los volátiles se eliminaron a vacío dando el compuesto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando 2-(1-carbamoilmetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-*N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida (70 mg, 74 %) como un polvo amarillo.

- 40 El compuesto expuesto a continuación se preparó de un modo análogo al Ejemplo 75:

Ejemplo	Compuesto
76	<i>N</i> -[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(1-metilcarbamoilmetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
1	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	508 (M+H)
2	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,31-7,29 (dd, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	480 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
3	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 5H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)	494 (M+H)
4	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃): δ 11,4 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,28 (t, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,24 (s, 3H)	418 (M+H)
5	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,35 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	549 (M+H)
6	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,35-7,25 (m, ~3H, solapamiento del disolvente), 7,18 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,37 (qn, 2H), 3,66 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,92 (t, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	520 (M+H)
7	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, ~5H solapamiento del disolvente), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,66 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	536 (M+H)
8	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,60 (d, 6H)	536 (M+H)
9	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	552 (M+H)
10	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,19 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (t, 4H), 3,53-3,50 (m, 6H), 2,56 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (qn, 2H)	665 (M+H)
11	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, ~5H, solapamiento del disolvente), 7,20 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (t, 4H), 3,09 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	541 (M-H)
12	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (t, 4H), 3,26 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	498 (M+H)
13	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, ~2H, solapamiento del disolvente), 7,22 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93-6,88 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	514 (M+H)
14	RMN ¹H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 (d, 2H), 7,03 (d, 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (t, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,15 (d, 6H)	472 (M-H)
15	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,69-3,67 (m, 7H), 3,42 (t, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,13 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 4H)	516 (M+H)
16	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, ~3H, solapamiento del disolvente), 6,16 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	369 (M+H)
17	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,53 (m, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,56 (t, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	609 (M+H)
18	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)	508 (M+H)
19	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,53 (m, 6H), 2,57-2,40 (m ancho, ~14H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (qn, 2H)	678 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
20	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (d, 6H)	536 (M+H)
21	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,21-7,19 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	540 (M-H)
22	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,26 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, ~5H, solapamiento del disolvente), 7,05 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	524 (M+H)
23	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 5H), 6,98 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,34 (s, 3H)	361 (M+H)
24	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,30-7,09 (m, ~5H, solapamiento del disolvente), 7,16 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	586 (M+H)
25	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,69-3,64 (m, 6H), 3,29-3,24 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (d, 6H)	518 (M+H)
26	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	586 (M+H)
27	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,22 (t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)	564 (M-H)
28	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (m, 2H)	564 (M-H)
29	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (m, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	412 (M-H)
30	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,24 (s, 1H), 8,78 (s ancho, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	412 (M-H)
31	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (d, 1H), 8,15-8,09 (dd, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	368 (M-H)
32	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (d, 1H), 8,81 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,29-7,28 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	370 (M+H)
33	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,42 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)	320 (M+H)
34	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (t, 3H)	520 (M-H)
35	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,17 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,10-7,03 (m, 5H), 6,79 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,70 (q, 2H), 0,91 (t, 3H)	534 (M-H)
36	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)	550 (M+H)
37	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	370 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
38	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,70-6,64 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,33 (s, 3H)	480
39	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,52-6,47 (dd, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)	494 (M+H)
40	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	494 (M+H)
41a	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (s ancho, 4H), 1,74 (s ancho, 2H)	548 (M+H)
41b	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, 3H), 7,41-7,26 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 3H), 4,78 (s ancho, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,89-1,83 (m, 4H), 1,73 (m, 2H)	548 (M+H)
42	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,38 (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 8,57 (s ancho, 1H), 7,64-7,51 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,41 (s, 3H)	414 (M+H)
43	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,41 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,31-7,18 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	368 (M-H)
44	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,45 (s, 1H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,15 (s, 114), 3,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)	367 (M-H)
45	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,26-7,23 (mezclado con disolvente, ~3H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	494
46	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,22 (mezclado con disolvente, ~1H), 7,00 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,69 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	494 (M+H)
47	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,33-6,31 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	538 (M+H)
48	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 6H), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,06 (d, 4H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	583 (M-H)
49	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35-7,32 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,70 (s ancho, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	468 (M+H)
50	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,93 (s ancho, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	494 (M+H)
51	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (t, 4H), 2,95 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	522 (M+H)
52	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	566 (M+H)
53	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,67 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)	522 (M+H)
54	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,67 (t, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (t, 3H)	566 (M+H)
55	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,85 (d, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,15 (t, 3H)	566 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
56	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 7,39 (s, 5H), 6,85 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,30 (t, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,23 (s, 3H)	552 (M+H)
57	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 5H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,66 (t, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	572 (M+H)
58	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,70 (t, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)	572 (M+H)
59	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 4H), 7,15-7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,71-7,65 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	572 (M+H)
60	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,32-7,30 (dd, 2H), 7,24-7,16 (m, 7H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,41-4,39 (t, 2H), 3,75-3,72 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)	363 (M+H)
61	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,01(s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,35-6,32 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	476 (M+H)
62	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (S, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	538 (M+H)
63	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 3H), 6,86 (d, 2H), 6,41-6,39 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,66 (t, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	522 (M-H)
64	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,02 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	538 (M+H)
65	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,66-3,58 (m, 6H), 3,23 (m 4H), 2,37 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)	579 (M+H)
66	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,34-3,17 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	524 (M+H)
67	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93- 6,87 (m, 3H), 6,38(s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,70-3,65 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	544 (M+H)
68	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,98 (t, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 2,63 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 0,84 (d, 6H)	518 (M+H)
69	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s ancho, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)	580 (M+H)
70	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s ancho, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (d, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,72-3,65 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	572 (M+H)
71	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,72-3,67 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	572 (M+H)
72	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,26 (q, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	544 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
73	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,39 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)	566 (M+H)
74	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	552 (M+H)
75	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,07 (m, 3H), 6,83 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	537 (M+H)
76	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,08 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,83 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	549 (M-H)
77	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,23-7,32 (q, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,15 (q, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (m, 7H)	594 (M+H)
78	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s ancho, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (d, 6H)	578 (M-H)
79	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,60-7,40 (m, mezclado con disolvente, 3H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	368 (M-H)
80	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,24 (t, 4H), 3,11 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)	552 (M+H)
81	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s ancho, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 7H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,33-6,32 (d, 1H), 4,46-4,42 (t, 2H), 3,74-3,70 (t, 2H), 3,34 (s, 3H)	347 (M-H)
82	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,33-7,25 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,32 (s ancho, 1H), 6,27-6,26 (d, 1H), 4,41-4,39 (t, 2H), 3,71-3,69 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90-2,85 (q, 2H), 1,36-1,30 (q, 2H), 0,85-0,81 (t, 3H)	315 (M+H)
83	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,98 (d, 3H), 6,39-6,32 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,33-3,27 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,20 (d, 6H)	504 (M+H)
84	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,33-6,31 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 3H)	551 (M+H)
85	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,24 (s, 3H)	551 (M+H)
86	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, mezclado con disolvente, ~3H), 7,08 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H)	565 (M+H)
87	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	558 (M+H)
88	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,40-6,33 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,28 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (d, 6H)	518 (M+H)
89	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 2,67 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,81 (t, 1H), 0,92 (d, 6H)	532 (M+H)
90	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 5H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	526 (M+H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
91	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,24 (d, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	585 (M+H)
92	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,91-6,90 (d, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (d, 6H), 2,23 (s, 3H)	586 (M+H)
93	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	585 (M+H)
94	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,36 (d, 6H), 2,23 (s, 3H)	570 (M+H)
95	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 5H), 6,70-6,64 (m, 3H), 6,54 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,33 (s, 3H)	496 (M-H)
96	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,70-6,67 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,67 (t, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,38 (s, 3H)	540 (M-H)
97	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (d, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,10 (d, 6H)	580 (M+H)
98	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	600 (M+H)
99	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,35-7,21 (m, 6H), 6,20 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (t, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 4H)	387 (M-H)
100	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (s ancho, 1H), 7,80-7,65 (m, 4H), 7,27 (t, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	403 (M+H)
101	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,25-7,16 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (t, 4H), 2,33 (s, 3H)	422 (M+H)
102	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	585 (M+H)
103	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (q, 2H), 7,22 (t, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,75-3,66 (m, 10H), 3,40 (s ancho, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 6H)	623 (M+H)
104	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,01 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,84 (t, 1H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,30-3,27 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 3H)	514 (M-H)
105	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,62-6,58 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,12 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 0,91 (d, 6H)	477 (M+H)
106	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,29-7,18 (m, 5H), 6,62-6,58 (dd, 1H), 6,51-6,48 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 6H)	420 (M+H)
107	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,95 (dd, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H)	530 (M+H)
108	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,29-7,26 (m, 5H), 6,62-6,58 (d, 1H), 6,50-6,48 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,89-4,87 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,12 (t, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,50 (t, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (s, 3H)	473 (M-H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
109	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,61-6,57 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,12 (t, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,50 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,76 (s, 3H)	517 (M-H)
110	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (s ancho, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 3H), 7,21 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 2,52 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,80 (m, 1H), 0,91 (d, 6H)	521 (M+H)
111	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	584 (M+H)
112	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,61-6,57 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 0,88 (s, 9H)	491 (M+H)
113	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,60-6,56 (q, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 0,88 (s, 9H)	535 (M+H)
114	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,38 (t, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,59 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,01-3,07 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,66-1,65 (m, 5H), 1,57 (m, 1H)	464 (M+H)
115	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,95 (t, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,73-1,69 (m, 4H), 1,56-1,55 (m, 2H)	420 (M+H)
116	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23-8,20 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,70-6,63 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (t, 4H), 3,13 (t, 4H), 2,33 (s, 3H)	496 (M-H)
117	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,59 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)	466 (M+H)
118	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s ancho, 1H), 7,28-7,22 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,81 (t, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,04 (t, 4H), 2,55 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (d, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 0,91 (d, 6H)	477 (M+H)
119	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,29-7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 3H), 6,93-6,90 (d, 1H), 6,80-6,78 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,71 (m, 4H), 1,54 (m, 2H)	464 (M+H)
120	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (t, 8H), 3,39 (s, 2H), 3,23 (t, 4H), 2,43 (s, 4H), 2,33 (s, 3H)	579 (M+H)
121	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,41-7,40 (d, 1H), 7,35 (t, 3H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,3,6-3,31 (m, 5H), 1,63 (q, 2H), 0,98 (t, 3H)	315 (M+H)
122	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	552 (M+H)
123	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	568 (M-H)
124	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,06 (t, 3H)	534 (M-H)
125	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H, solapamiento del disolvente) 7,10-7,08 (d, 2H), 6,85-6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,6 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,77 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,54 (t, 3H)	552 (M+H)
126	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,84 (t, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (t, 4H), 2,38 (s, 3H)	464 (M-H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
127	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,29-7,22 (m, 3H, solapamiento del disolvente), 7,18 (t, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	387 (M+H)
128	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,13-4,08 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (t, 3H).	404 (M+H)
129	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,93 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	552 (M+H)
130	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86 (t, 7H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (t, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	536 (M-H)
131	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 5H), 7,14 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,39 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	568 (M+H)
132	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,56-3,55 (q, 2H), 3,23-3,21 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,19 (t, 3H)	552 (M+H)
133	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,31 (d, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)	568 (M+H)
134	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 7H), 7,06-7,04 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,88-6,81 (dd, 4H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	614 (M+H)
135	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,49 (t, 2H), 3,22 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (q, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,87 (t, 3H)	580 (M+H)
136	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,23-3,30 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,20 (t, 3H)	580 (M+H)
137	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 5H), 7,09 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	552 (M-H)
138	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,30 (q, 2H), 7,27-7,25 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 5H), 3,50 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	582 (M+H)
139	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,45 (t, 2H), 3,22 (t, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)	566 (M+H)
140	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,36 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,57-1,51 (m, 2H), 0,87 (t, 3H)	580 (M+H)
141	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,08 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,73-5,64 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	578 (M+H)
142	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,42 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H).	578 (M-H)
143	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,58-1,49 (m, 6H)	400 (M-H)

Ejemplo	Datos de RMN	Espectro de EM
144	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 10H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,32 (s, 3H)	493 (M+H)
145	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,82 (septet, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,15 (d, 6H).	471 (M-H)
146	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	587 (M-H)
147	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)	384 (M-H)
148	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s ancho, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 7H), 7,01 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)	402 (M-H)
149	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)	428 (M-H)
150	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 0,95 (d, 6H), 0,88 (d, 3H)	473 (M+H)
151	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,81(s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 4H), 3,13 (t, 4H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,73 (t, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,10 (d, 3H)	475 (M+H)
152	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 6H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,04 (d, 3H)	511 (M+H)
153	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,29-7,27 (m, 4H), 7,23-7,21 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,42 (m, 2H)	481 (M-H)
154	RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,08 (t, 4H), 2,32 (s, 3H).	404 (M+H)

Ejemplo de actividad: Medición de las concentraciones inhibitoras mínimas (CMI)

5 Se pesaron con exactitud entre 1 y 5 mg de compuesto en un tubo de Eppendorf estéril. El compuesto se disolvió en DMSO dando una disolución que contenía 5 mg/ml. Los tubos se almacenaron a -20 °C hasta que se requirieron.

10 El día de la prueba las disoluciones descongeladas se mezclaron con vórtex para garantizar la homogeneidad. Se extrajeron 30 µl de disolución y se añadieron a 570 µl de agua estéril en un Eppendorf estéril separado. La disolución minuciosamente mezclada se usó para preparar una serie de diluciones de duplicación en agua, en una placa de pocillos profunda. Se prepararon trece placas por duplicado usando un Minitrak aspirando 20 µl de cada pocillo en once placas de 96 pocillos de poliestireno claras.

15 Se recogieron esporas de *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus* [dos cepas], *Aspergillus terreus* [dos cepas], *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*) de cultivos cultivados sobre agar Sabouraud durante 5 días, y se resuspendieron en PBS/Tween 80 a aprox. 1×10^7 ufc/ml. Cada suspensión de organismos se diluyó en medio YAG (1 % de glucosa, 1 % de cloruro de amonio y 0,5 % de extracto de levadura) a $0,5-2 \times 10^4$ ufc/ml. Se añadieron 80 µl de una suspensión de organismos a cada pocillo de la placa que contenía diluciones de fármaco.

20 Esto produjo placas de CMI con un intervalo de fármaco de 50-0,05 mg/l e inóculos de organismos de $1-2 \times 10^4$ ufc/ml para *Aspergillus* spp. Todas las placas se incubaron durante 24 h a 35 °C. Se evaluó el crecimiento monitorizando la densidad óptica a 485 nm para cada pocillo. La CMI de un compuesto es la menor concentración de fármaco que inhibe el crecimiento de un organismo >70 % en comparación con un control libre de fármaco. Las CMI se registran como mg/l. En casos en los que la CMI de un organismo es $\geq 0,05$ mg/l, la CMI se repite usando un intervalo de concentración de 0,5 – 0,0005 mg/l.

25 También se realizaron ensayos en medio RPMI para tanto *Aspergillus* spp. (cepas descritas anteriormente) como *Candida* spp. (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*). Para realizar las pruebas de CMI en este medio, se preparan diluciones de compuestos en placas de microtitulación como se ha descrito anteriormente. Las cepas fúngicas que van a probarse se cultivan y se recogen de una manera idéntica a la descrita anteriormente, y cada suspensión de organismos se diluyó en medio RPMI, que contenía 2 %

de glucosa y tampón MOPS 0,135 M (pH 7,0) a $0,5 \cdot 2 \times 10^4$ ufc/ml, en vez de en medio YAG. Se añadieron 80 µl de una suspensión de organismos a cada pocillo de la placa que contiene diluciones de fármaco.

5 Esto produjo placas de CMI con un intervalo de fármaco de 50-0,05 mg/l e inóculos de organismos de $1 \cdot 2 \times 10^4$ ufc/ml. Todas las placas se incubaron durante 24-48 h a 35 °C. Se evaluó el crecimiento monitorizando la densidad óptica a 485 nm para cada pocillo. La CMI de un compuesto es la menor concentración de fármaco que inhibe el crecimiento de un organismo >80 % en comparación con un control libre de fármaco.

10 Se probaron los siguientes organismos: *Aspergillus flavus*, AF293 y AF210 de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, AT4 y AT49 de *Aspergillus terreus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*.

15 En el ensayo anterior también pueden usarse otros hongos que incluyen *Absidia corymbifera*; *Acremonium spp*; *Alternaria alternata*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus parasiticus*; *Bipolaris spp*; *Blastomyces dermatitidis*; *Blumeria graminis*; *Cladosporium cladosporoides*; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Colletotrichum trifolii*; *Curvularia lunata*; *Colletotrichum trifolii*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*; *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala spp*; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Histoplasma capsulatum*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Microsporium canis*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Paecilomyces lilanicus*; *Paecilomyces varioti*;
20 *Penicillium chrysogenum*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jiroveci*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizomucor sp.*; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor spp.*; *Rhizopus spp.*; *Scedosporium apiospermum*; *Scedosporium prolificans*; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigellii*; y *Ustilago maydis*. Los hongos se cultivan mediante procedimientos convencionales conocidos para aquellos expertos en la materia, y las CMI se determinan como antes.

Resultados de CMI de *Aspergillus* en mg/l (medio YAG):

30 Los siguientes resultados de CMI se han dividido en grados. Así, un grado de 1 representa una CMI superior a 10 mg/l. Un grado de 2 representa una CMI de 1 a 10 mg/l. Un grado de 3 representa una CMI inferior a 1 mg/l.

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
1	3	3	3	3	3	3
2	3	2	2	1	3	3
3	2	1	2	1	3	3
4	2	2	2	2	1	2
5	2	3	3	2	3	3
6	3	3	3	3	3	3
7	3	3	3	3	3	3
8	2	3	3	3	2	2
9	3	3	3	3	3	3
10	2	1	1	1	1	2
11	3	3	3	3	3	3
12	3	3	3	3	3	3
13	3	3	3	3	3	3
14	3	3	3	3	3	3
15	3	3	3	3	3	3
16	3	3	3	3	3	3
17	2	2	2	2	2	2
18	3	3	3	1	3	3
19	2	1	1	1	1	2
20	1	1	3	1	3	3
21	3	3	3	3	3	3
22	3	3	3	3	3	3
23	3	3	2	3	3	3
24	3	3	3	3	3	3
25	2	3	3	2	2	2

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
26	1	3	3	3	3	3
27	1	3	3	2	2	2
28	2	3	3	3	3	3
29	1	1	1	1	1	1
30	2	2	2	1	2	2
31	3	2	2	2	3	3
32	3	2	2	2	3	3
33	1	1	1	1	1	2
34	3	3	3	3	3	3
35	3	3	3	3	3	3
36	3	3	3	3	3	3
37	3	3	3	3	3	3
38	3	3	3	3	3	3
39	3	3	3	3	3	3
40	3	3	3	3	3	3
41 a	3	3	3	3	3	3
41 b	1	2	2	1	1	1
42	1	2	2	1	1	1
43	3	2	2	1	2	2
44	3	3	3	3	3	3
45	3	3	3	3	3	3
46	3	2	3	1	1	3
47	3	3	3	2	2	3
48	1	2	3	1	1	1
49	3	2	2	1	1	3
50	3	3	3	3	3	3
51	3	3	3	3	3	3
52	3	3	3	3	3	3
53	3	3	3	3	3	3
54	2	3	3	2	2	3
55	1	2	2	1	1	2
56	1	2	2	2	2	2
57	2	3	3	2	2	3
58	2	2	2	1	2	2
59	1	2	2	1	2	2
60	1	2	2	2	2	2
61	1	1	2	1	1	1
62	3	3	3	3	3	3
63	3	3	3	2	3	3
64	3	3	3	3	3	3
65	1	1	1	1	1	1
66	2	3	2	1	2	3
67	3	3	3	2	3	3
68	1	2	1	1	2	2
69	2	3	3	3	3	3
70	2	3	3	1	3	3
71	1	1	1	1	1	2
72	2	3	3	3	3	3
73	1	3	3	3	1	2
74	1	3	3	3	2	2
75	1	1	1	1	1	1
76	1	2	2	1	1	1
77	1	3	3	2	2	2
78	1	1	1	1	1	2
79	3	2	2	2	3	3

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
80	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1
82	1	2	2	1	2	2
83	1	2	2	1	2	2
84	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	2	1	1
86	2	1	1	1	1	1
87	1	3	3	3	2	3
88	1	3	3	2	2	1
89	1	3	3	2	2	2
90	3	3	3	3	3	3
91	1	2	2	1	1	2
92	3	3	3	3	3	3
93	2	3	3	3	2	2
94	2	3	3	2	3	3
95	3	3	3	3	3	3
96	3	3	3	3	3	3
97	2	2	3	2	2	2
98	1	3	3	3	3	3
99	3	2	3	2	3	3
100	3	3	2	3	3	3
101	3	3	3	3	3	3
102	1	2	1	1	1	1
103	1	3	3	1	2	2
104	1	2	2	1	2	2
105	3	3	3	3	3	3
106	3	3	3	3	3	3
107	1	3	3	1	1	1
108	3	3	3	3	3	3
109	3	3	3	3	3	3
110	2	3	3	3	3	2
111	2	3	3	3	3	3
112	3	3	3	3	3	3
113	3	3	3	3	3	3
114	3	3	3	3	3	3
115	3	3	3	3	3	3
116	3	3	3	3	3	3
117	3	3	2	3	3	3
118	3	3	3	3	3	3
119	2	3	3	3	3	3
120	3	3	3	3	3	3
121	1	1	2	1	2	2
122	1	3	2	2	1	1
123	3	3	3	3	3	3
124	3	3	3	3	3	3
125	3	3	3	3	3	3
126	2	3	3	2	3	3
127	3	1	2	3	3	3
128	3	3	3	3	3	3
129	3	3	3	3	3	3
130	3	3	3	3	3	3
131	2	2	2	2	2	2
132	3	3	3	3	3	3
133	2	3	3	3	3	3
134	2	2	1	1	2	2

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
135	1	3	2	2	2	1
136	3	3	3	3	2	3
137	3	3	3	3	3	3
138	2	3	3	3	3	3
139	2	3	3	3	2	3
140	2	2	3	2	2	2
141	2	3	3	2	2	2
142	3	3	3	3	3	3
143	3	3	3	3	3	3
144	3	3	3	3	3	3
145	3	3	3	3	3	3
146	2	3	3	2	2	2
147	3	3	3	3	3	3
148	3	3	3	3	3	3
149	3	3	3	3	3	3
150	3	3	3	3	3	3
151	3	3	3	3	3	3
152	3	3	3	3	3	3
153	3	3	2	3	2	3
154	3	3	3	3	3	3

Resultados de CMI de *Aspergillus* en mg/l (medio RPMI):

Los siguientes resultados de CMI se han dividido en grados como se ha definido anteriormente.

5

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
1	3	3	3	3	3	3
2	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	2	2
4	1	1	1	1	1	1
5	2	2	2	2	3	3
6	3	3	3	3	3	3
7	3	3	3	3	3	3
8	1	2	2	2	2	2
9	1	3	3	3	2	2
10	1	1	1	1	1	1
11	3	3	3	3	3	3
12	3	3	3	3	3	3
13	3	3	3	3	3	3
14	3	3	3	3	3	3
15	3	3	3	3	3	3
16	3	3	2	3	3	3
17	1	1	1	1	1	1
18	2	3	3	1	3	3
19	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	2
21	3	3	3	3	3	3
22	3	3	3	3	3	3

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
23	3	2	2	2	3	3
24	2	3	3	3	2	1
25	1	1	2	2	1	1
26	1	3	3	3	1	1
27	1	2	2	2	1	1
28	2	3	3	3	2	2
29	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1
31	2	2	2	2	3	3
32	2	1	1	2	2	2
33	1	1	1	1	1	1
34	3	3	3	3	3	3
35	3	3	3	3	3	3
36	3	3	3	3	3	3
37	3	2	2	2	3	3
38	3	3	3	3	3	3
39	3	3	3	3	3	3
40	3	3	3	3	3	3
41 a	1	2	1	1	2	3
41 b	1	2	1	1	1	1
42	1	2	1	1	1	1
43	2	1	1	1	2	1
44	3	3	3	3	3	3
45	3	3	3	3	3	3
46	1	1	1	1	2	2
47	2	2	2	2	2	2
48	1	1	1	1	1	1
49	2	2	1	1	2	2
50	3	3	3	3	3	3
51	3	3	3	3	3	3
52	2	3	3	3	3	3
53	3	3	3	3	3	3
54	1	3	2	2	1	1
55	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1
57	1	2	2	2	2	2
58	1	1	1	1	1	1
59	1	2	2	1	1	1
60	1	2	2	2	1	1
61	1	1	2	1	1	1
62	3	3	3	3	3	3
63	3	3	3	3	3	3
64	2	3	3	3	2	3
65	1	1	1	1	1	1
66	1	2	2	1	2	2
67	2	2	2	1	3	3
68	1	1	1	1	1	1
69	1	3	3	3	2	2
70	2	2	2	1	2	2
71	1	1	1	1	1	1
72	2	2	2	2	2	2
73	1	3	3	3	1	1
74	1	3	3	3	2	2
75	1	1	1	1	1	1
76	1	1	2	1	1	1

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
77	1	2	2	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1
79	2	1	1	2	2	2
80	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	2	2	2
86	1	1	1	1	1	1
87	1	3	3	3	2	2
88	1	3	3	2	1	1
89	1	2	2	2	1	1
90	3	3	3	3	3	3
91	1	1	1	1	1	1
92	1	3	3	3	1	1
93	1	2	2	2	1	1
94	1	3	2	2	2	2
95	3	3	3	3	3	3
96	2	3	3	3	3	2
97	2	3	2	2	2	2
98	2	3	3	3	3	3
99	3	3	2	3	3	3
100	3	3	2	3	3	3
101	3	3	3	3	3	3
102	1	1	1	1	1	1
103	1	2	2	3	2	2
104	1	1	1	1	1	1
105	3	3	3	3	3	3
106	3	3	3	3	3	3
107	1	3	2	1	1	1
108	3	3	3	3	3	3
109	3	3	3	3	3	3
110	2	3	3	2	3	3
111	2	3	3	3	3	2
112	3	3	3	3	3	3
113	2	2	3	3	3	2
114	2	2	2	3	2	2
115	3	3	3	3	3	3
116	1	3	3	3	3	3
117	1	2	2	3	2	1
118	3	3	3	3	3	3
119	2	3	3	3	3	2
120	3	3	3	3	3	3
121	1	1	1	1	1	1
122	1	1	1	2	1	1
123	3	3	3	3	3	2
124	2	2	2	1	2	2
125	2	2	2	2	2	2
126	1	2	2	1	2	2
127	3	1	1	3	3	3
128	3	3	3	3	3	3
129	3	3	2	2	2	2
130	3	3	3	3	3	3
131	1	1	1	2	2	2

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	210 de A. fumigatus	A. niger	A. terreus	49 de A. terreus
132	1	3	3	3	3	3
133	1	3	3	3	2	2
134	1	1	1	1	1	1
135	1	1	1	1	1	1
136	2	2	2	2	2	2
137	2	3	2	2	2	2
138	2	3	3	2	2	2
139	1	2	2	2	2	2
140	1	1	1	1	1	1
141	1	1	1	1	1	1
142	3	3	3	3	3	3
143	3	3	3	3	3	3
144	3	3	3	3	3	3
145	3	3	3	2	3	3
146	1	3	1	2	1	1
147	3	3	3	3	3	3
148	3	3	2	3	3	3
149	1	2	2	3	2	2
150	3	3	3	3	3	3
151	3	3	3	3	3	3
152	3	3	3	3	3	3
153	2	2	2	3	3	3
154	3	3	3	3	3	3

Resultados de CMI de *Candida* en mg/l (medio RPMI):

Los siguientes resultados de CMI se han dividido en grados como se ha definido anteriormente.

5

Ejemplo nº	C. albicans	C. glabrata	C. krusei	C. parapsilosis	C. tropicalis
9	2	3	3	3	2
13	3	3	3	3	3
47	2	3	2	2	2
52	2	3	3	2	2
57	2	3	3	2	2
59	3	3	2	3	3
60	3	3	3	3	2
63	2	3	3	3	3
68	3	3	2	3	3
69	2	3	2	3	3
70	2	3	2	3	2
72	3	3	2	3	3
73	2	3	2	2	3
74	2	3	2	3	3
76	3	3	3	3	3
81	3	3	3	3	3
84	3	3	3	3	3
85	2	2	2	2	2
86	3	3	3	3	3
87	2	3	2	3	3

Ejemplo nº	C. albicans	C. glabrata	C. krusei	C. parapsilosis	C. tropicalis
88	2	3	3	3	3
89	2	3	3	3	3
103	3	3	3	3	3
104	2	3	2	3	3
109	3	3	3	3	2
113	3	3	3	3	3
114	3	3	3	3	3

Ejemplo de prueba *in vivo*

5 La 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida tiene excelente actividad *in vitro* contra *Aspergillus* y otros hongos filamentosos y muestra buena biodisponibilidad oral y distribución en tejido. Se ha probado la eficacia de la 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida dosificada oral en modelos de supervivencia murina de aspergilosis diseminada.

10 **Procedimientos:** Se usaron modelos de ratón CD-1 temporal (TI) o persistentemente (PI) neutropénicos de aspergilus diseminado. 3 días después de la inmunosupresión con ciclofosfamida (200 mg/kg ip), los ratones se infectaron IV con un exposición a DL₉₀ de A1163 de *A. fumigatus*. El tratamiento comenzó 5 h después de la infección y los animales se trataron durante 9 días y se observaron durante tanto 2 días como 7 días tras el cese del tratamiento. En modelos PI, los animales tuvieron otra dosis de ciclofosfamida un día después de la infección. Se
15 dosificó 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida por vía oral como una suspensión en HPMC/Tween 80 una vez o dos veces al día. Se usó caspofungina dosificada IP como comparador.

20 **Resultados:** Se observó una respuesta dependiente de la dosis en el modelo de supervivencia TI mostrando las dosis de 1,25 y 2,5 mg/kg por día poco beneficioso, mostrando 5 mg/kg por día el 80 % de supervivencia, siendo 10 mg/kg/día altamente eficaces (90 % de supervivencia) y dando las dosis de 20, 30 y 40 mg/kg/día el 100 % de supervivencia. En un modelo PI grave, 20 mg/kg dos veces al día dieron 70 % de supervivencia en el día 12, los animales sin tratar murieron todos en el día 7. Una comparación de la dosificación de una vez y dos veces al día en un modelo TI con observación prolongada mostró que 10 mg/kg dos veces al día (80 % de supervivencia en el día
25 18) fue superior a 20 mg/kg de una vez al día (70 % de supervivencia en el día 18). **Conclusiones:** La 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida demostró mejora en la supervivencia dependiente de la dosis tras una infección por *A. fumigatus* letal y eficacia en modelos persistentemente neutropénicos y en modelos en los que los animales se observaron durante 7 días tras el cese del tratamiento. La 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-
30 acetamida fue al menos tan eficaz como la CAS en estos modelos.

Ejemplo de terapia de combinación 1: Determinación del efecto combinado de dos agentes antifúngicos

35 Con el fin de determinar el efecto combinado de un compuesto de pirrol antifúngico y un segundo agente antifúngico como se ha descrito anteriormente, puede llevarse a cabo una valoración en damero. Éstas son pruebas relativamente simples para determinar si un aditivo o efecto sinérgico entre dos compuestos está presente. La descripción que sigue describe una valoración en damero a modo de ejemplo; el experto identificaría fácilmente qué aspectos del procedimiento pueden cambiarse, por ejemplo, usando diferentes organismos, diferentes medios de crecimiento, diferentes concentraciones de disoluciones madre, etc.

40 En la valoración en damero se preparan diluciones de duplicación del compuesto A (por ejemplo, un compuesto de pirrol antifúngico como se define antes) en cada fila a lo largo de una placa de microtitulación y se preparan diluciones de duplicación del compuesto B (por ejemplo, un segundo agente antifúngico como se define antes) en cada columna hacia abajo en una placa de microtitulación. La actividad de los dos compuestos en combinación
45 puede compararse con la actividad de cada compuesto solo. En tales experimentos puede probarse un estrecho intervalo de diluciones para cada compuesto alrededor de la concentración inhibidora mínima (CMI).

50 Como ejemplo, una disolución madre del compuesto A (por ejemplo, 5 mg/ml) puede prepararse en un disolvente adecuado tal como DMSO. También se prepara una disolución madre del compuesto B (por ejemplo, caspofungina) (por ejemplo, 2 mg/ml). La disolución madre del compuesto A se diluye (por ejemplo, a una concentración de 1:2000 en agua) a 2,5 µg/ml. A partir de esta disolución madre pueden prepararse disoluciones acuosas que contienen las siguientes concentraciones de compuesto A: 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,025, 0,0125 µg/ml. A

continuación pueden añadirse volúmenes de 20 µl de cada disolución madre a los once primeros pocillos en una columna de una placa de microtitulación, añadiéndose a la columna restante 20 µl de agua. Cada fila de la placa contiene 20 µl de una serie de diluciones del compuesto A y un pocillo de control libre que no contiene agente antifúngico.

- 5 La disolución madre del compuesto B puede diluirse en agua añadiendo 5,5 µl de disolución madre a 10 ml de agua. A partir de esta disolución madre pueden prepararse diluciones acuosas del compuesto B que contienen las siguientes concentraciones: 0,55, 0,45, 0,35, 0,25, 0,15, 0,05, 0,025 µg/ml. Cada una de estas disoluciones madre puede añadirse a continuación a cada fila en la placa de microtitulación que contiene las diluciones del compuesto A.
- 10 A la fila inferior de la placa pueden añadirse 20 µl de agua.

Así, cada pocillo contiene 40 µl de líquido que comprende 20 µl del compuesto A o agua y 20 µl del compuesto B o agua.

- 15 Las esporas de un organismo relevante (por ejemplo, AF210 de *Aspergillus fumigatus*) se recogen, por ejemplo, de un cultivo de 5-10 días de edad cultivado sobre placas de agar Sabourad. Se prepara una suspensión en PBS/Tween 80 y el número de esporas se estima usando un espectrofotómetro a A495 usando una curva de calibración previamente construida.
- 20 Pueden usarse medios de crecimiento apropiados, por ejemplo, medios RPMI o YAG. Éstos pueden prepararse en línea con el siguiente ejemplo: se añaden 10,1 g de polvo RPMI (Gibco) a una botella de Duran de 1 l, junto con 34,5 g de tampón MOPS y 18 g de glucosa. Se añaden aproximadamente 500 ml de agua desionizada y la botella se coloca sobre un agitador magnético para ayudar en la disolución. Cuando se disuelven completamente, la disolución se ajusta a pH 7,0 usando NaOH 5 N. La disolución se prepara a continuación hasta 600 ml de volumen total usando
- 25 agua desionizada y a continuación se esteriliza por filtración a través de una membrana de 0,2 µm y se guarda a 4 °C.

Para la prueba, las esporas del organismo diluido se diluyen en el medio relevante (por ejemplo, RPMI) dando una concentración de $1-3 \times 10^4$ ufc/ml. El medio se agita con vórtex y se añade la suspensión de 60 µl de esporas a cada pocillo de la placa, dando una concentración de esporas final de $0,5-2,5 \times 10^4$ ufc/ml. Las concentraciones finales de compuesto A y compuesto B en el medio es:

Compuesto A: 0,18, 0,16, 0,14, 0,12, 0,1, 0,08, 0,06, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01 µg/ml
Compuesto B: 0,11, 0,09, 0,07, 0,05, 0,03, 0,01, 0,005 µg/ml

- 35 La placa se incuba en una cámara húmeda durante 48 h y a continuación se examina para el crecimiento. La fila que contiene diluciones de compuesto A sin compuesto B proporciona la CMI del compuesto A. Similarmente, la columna que contiene diluciones del compuesto B sin compuesto A proporciona la CMI del compuesto B.
- 40 Para determinar el efecto combinado de los compuestos se determina la concentración inhibidora fraccionaria CIF, en la que la CIF se define como:

$$CIF = CIF_A + CIF_B = C_A^{comb} / CIM_A^{solo} + C_B^{comb} / CIM_B^{solo}$$

- 45 en la que la CIM_A^{solo} y CIM_B^{solo} son las CMI de los compuestos A y B cuando actúan solos y C_A^{comb} y C_B^{comb} son las concentraciones de los compuestos A y B a las combinaciones isoeficaces, respectivamente. La interpretación de la CIF es la siguiente: un valor de CIF de $\leq 0,5$ revela sinergia, un valor de 1 a 4 revela indiferencia, y un valor de >4 representa antagonismo.
- 50 Según la descripción anterior, se llevó a cabo un estudio con AF210 de *Aspergillus fumigatus* en medio RPMI con 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida (es decir, el compuesto del Ejemplo 1) como compuesto A y caspofungina como compuesto B. En este experimento se obtuvo una CIF de 0,67.

55 **Ejemplo de terapia de combinación 2: Determinación de la sinergia entre dos compuestos antifúngicos *in vivo***

Se usan fármacos antifúngicos frecuentemente en combinación para tratar infecciones sistémicas en pacientes enfermos. Si los fármacos se usan juntos en combinación, pueden producirse diversas interacciones, estas acciones pueden ser sinérgicas, antagonistas o indiferentes (también conocidas como un efecto aditivo). Para el cuidado del paciente deben evitarse las combinaciones antagonistas ya que pueden asociarse a un peor desenlace, los efectos sinérgicos son deseables, sin embargo, pueden ser de beneficio combinaciones indiferentes o aditivas.

- 65 Pueden estudiarse las interacciones entre dos fármacos antifúngicos *in vitro* usando pruebas de sinergia en damero, o estudios de tipo curva de destrucción, sin embargo también es útil ser capaz de evaluar la interacción entre una combinación de fármacos en modelos *in vivo* que son más realistas que los efectos farmacocinéticos de cada

fármaco tomado en cuenta.

Hay varios modelos que pueden usarse para evaluar la eficacia de una combinación de fármacos antifúngicos, siendo los modelos normalmente modelos de carga de tejido o modelos de supervivencia.

5 En el primer modelo, los grupos de ratones (normalmente 6-7, aunque pueden usarse grupos mayores) se inmunodeprimen con ciclofosfamida 200 mg/kg en el día 1, en el día 4 se infectan a continuación con el organismo infectante, por ejemplo, *Aspergilli* o *Candida spp.* La infección puede ser mediante la vena lateral de la cola, intranasal, pulmonar o GI. El inóculo es suficiente para establecer la infección en diferentes órganos del cuerpo.
10 Cuatro a 24 horas después de la infección, los animales se tratan con cada uno de los fármacos de prueba individualmente a dosis apropiadas y con ambos fármacos en combinación. Dosis típicas podrían ser de 5 a 150 mg/kg del agente de pirrol en combinación con la dosis autorizada de otros agentes comercializados.

15 Pueden usarse diferentes vías de administración para los diferentes fármacos, y diferentes frecuencias de dosificación pueden ser apropiadas para cada fármaco. Los animales se tratan durante hasta 14 días y a continuación siguen sin tratar durante 12-18 h tras la última dosis de fármaco.

20 Un grupo de animales que se infectan pero no se tratan se usan como controles para fines de comparación. Los animales se sacrifican a continuación humanamente, y se extirpan los riñones. Ambos riñones de cada ratón se reúnen, se pesan y a continuación se homogeneizan en 1 ml de PBS/ Tween. El homogeneizado se diluye a continuación en PBS y se siembran alícuotas de los homogeneizados sobre agar Sabouraud y se incuban durante 24-48 h. Se cuentan las colonias y se calcula la cifra de colonias real por gramo (ufc/g) de tejido teniendo en cuenta los factores de dilución y el peso de tejido.

25 Se representan gráficamente las ufc/g de cada ratón en cada grupo de tratamiento. Esto permite la comparación de los animales no tratados con los grupos de tratamiento, y también una comparación de cada fármaco usado individualmente y en combinación. Pueden llevarse a cabo análisis estadísticos en cada grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control y entre los fármacos individuales y la combinación de fármacos.

30 Otros estudios *in vivo* que se usan para evaluar la eficacia de combinaciones en comparación con fármacos individuales son estudios de supervivencia. En estos modelos, grupos de ratones (normalmente 10 por grupo) se inmunosuprimen con ciclofosfamida y se infectan con *A. fumigatus* del mismo modo que el estudio de carga de tejido. Los animales se tratan con fármaco durante 10 días usando dosificaciones relevantes, vías y frecuencias y a continuación se observan durante 2-7 días después de que haya cesado el tratamiento. El número de ratones que sobrevive en cada grupo se evalúa diariamente. Los animales infectados, pero no tratados, sirven de controles y normalmente sucumben a la infección y mueren en el día 5-7. La eficacia de compuestos se evalúa comparando las tasas de supervivencia al final del estudio. Aunque tales estudios son útiles para comparar diferentes agentes individuales, a menos que los agentes individuales tengan malas tasas de supervivencia, a continuación será difícil identificar efectos aditivos o sinérgicos entre dos agentes. Pueden emplearse modelos más estrictos para reducir las
35 tasas de supervivencia para agentes individuales tales como usando un modelo de supervivencia persistentemente neutropénico, en el que a los animales se les administran dosis adicionales de agentes inmunosupresores o modelos de tratamiento retardado en los que la primera dosis de fármaco se administra 24 h o después tras la infección.
40

45 Los modelos descritos previamente son modelos diseminados de infección por *A. fumigatus* en los que la infección se establece en numerosos órganos del cuerpo tras la inyección intravenosa de esporas. Modelos alternativos de infección para realizar estudios de sinergia incluyen estudios de supervivencia usando modelos de infección pulmonar. En tales modelos, las esporas de *Aspergillus* se introducen en el pulmón tanto mediante inhalación de aerosoles como suspensiones de esporas. La infección se desarrolla en el pulmón, el sitio de infección más común en seres humanos. Estas infecciones son quizás un mejor imitador de la infección humana. Tales modelos de
50 infección pueden usarse para examinar la sinergia entre compuestos. Estos modelos normalmente son estrictos, ya que los animales están persistentemente inmunodeprimidos y los animales no tratados sucumben rápidamente a la infección. Otras modificaciones a estos modelos pueden prepararse retrasando el tratamiento y continuando la observación de animales tras el cese del tratamiento.

55 Se llevan a cabo estudios de sinergia comparando el efecto de cada fármaco individual y los fármacos en combinación. Si los fármacos son altamente potentes y dan buenas tasas de supervivencia cuando se usan individualmente a pesar de aumentar la gravedad de la infección, entonces un enfoque adecuado es reducir la dosis de cada fármaco tanto reduciendo la dosis como la frecuencia de dosificación. De esta forma, pueden lograrse las
60 tasas de supervivencias inferiores al 50 % que permitirán que se demuestre si ambos fármacos se usan en combinación.

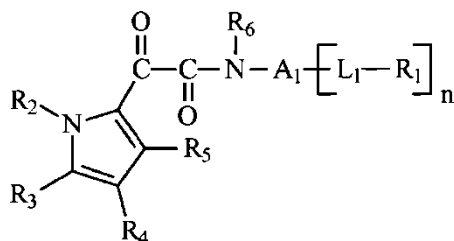
65 En otro ejemplo de terapia de combinación, la dosificación del agente de pirrol novedoso puede permitir la dosificación reducida de otros agentes antifúngicos más tóxicos. Esto produciría una reducción de los efectos tóxicos o perfiles de interacción fármaco-fármaco generalmente observados con el agente establecido.

Ejemplos de esto sería con la clase de azoles de antifúngicos en los que las toxicidades y las interacciones fármaco-fármaco son muy conocidas. Usando miembros de esta clase, específicamente itraconazol, voriconazol y posaconazol, en combinación con el novedoso agente de pirrol descrito, podría esperarse elevada eficacia con dosificación de azul reducida y producir toxicidades reducidas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado de pirrol de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica:



(I)

en la que:

- 10 R1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -COR' o -SO₂(alquilo C₁-C₄) sin sustituir o sustituidos, o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2, -A2-L3-A3 o -A4;
- A1 representa un enlace o un grupo fenilo, naftilo, grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido;
- 15 A2 y A3 son iguales o diferentes y representan cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo arilo C₆-C₁₀ o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- A4 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 o 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo seleccionado de >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR7) en el que R7 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- 20 L1 representa un enlace, un grupo alqueno C₁-C₆ en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR', o un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros en el que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir;
- L2 representa -NR', -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR''-, -CONR''- o -SO₂;
- L3 representa un enlace o un grupo alqueno C₁-C₄ en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O-, -S- o -NR';
- 25 n es 1;
- R6 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
- R5 representa un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado de arilo C₆-C₁₀, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₆, hidrógeno, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;
- 30 B1 representa un grupo arilo C₆-C₁₀ sin sustituir o sustituido;
- B2 representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido en el que 1 o 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con un grupo seleccionado de >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11) en la que R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- 35 R2 y R3, junto con los átomos de anillo a los que están unidos, forman un anillo de piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo;
- R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, -OR', -CO₂R', -CONR''-, -COR', -CN, -NO₂, -NR'' o CF₃ en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
- 40 Y representa alqueno C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o alqueno C₂-C₈;
- Z representa halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR''-, -SO₃H, -NR''-, -NR''COR', -NO₂, -CO₂R', -CONR''-, -COR', -OCOR', -CN, -CF₃, -NSO₂R', -OCONR'' o -CR''=NOR'';
- a menos que se especifique de otro modo, R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₈;
- 45 a menos que se especifique de otro modo, un grupo o resto alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir; y en la que:

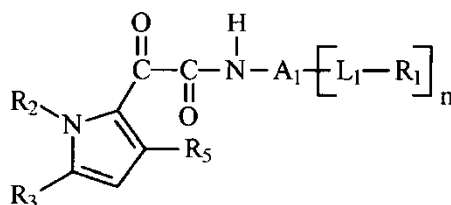
un grupo sustituido o resto alquilo, alqueno o alquinilo es dicho grupo o resto alquilo, alqueno o alquinilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄, -S(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -CONR'' y -NR''CO(alquilo C₁-C₄) en las que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir, en las que los sustituyentes sobre un grupo o resto alquilo, alqueno o alquinilo sustituido están ellos mismos sin sustituir o, el caso de sustituyentes alcoxi C₁-C₄, pueden estar adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir;

50 un grupo cicloalquilo sustituido es dicho grupo cicloalquilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento;

55

un grupo o resto arilo o heteroarilo sustituido es dicho grupo o resto arilo o heteroarilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, Z y -Y-Z.

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R1 es hidrógeno, un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-6, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -CO(alquilo C₁-C₄) y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A₂, -L₂-A₂, -L₃-A₂, -A₂-L₃-A₃ o A₄;
A₂ y A₃ son iguales o diferentes y representan fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y
L₃ representa un enlace o un grupo alqueno C₁-C₄ en el que ninguno, uno o dos restos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR'- en la que R' representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R5 es hidrógeno, fenilo, un anillo de heterociclilo de 5 a 8 miembros monocíclico, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir, un alquilo C₁-C₈ sin sustituir o un alquilo C₁-C₈ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄.
4. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es un derivado de pirrol de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



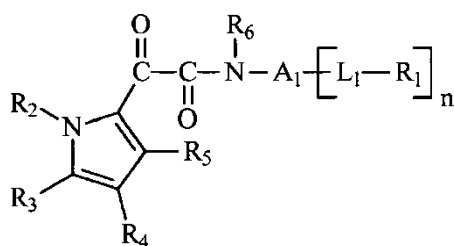
(IA)

en la que:

- A₁ representa un enlace, fenilo, naftilo, piridilo, piperidinilo, benzofuranilo, isoquinolinilo o quinolinilo, pudiendo cada uno estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ sin sustituir, alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, -CO₂H y halógeno, o de un grupo de fórmula -(alquil C₁-C₂)-O-(alquil C₁-C₄)-NR'R'' en la que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo o morfolinilo que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄;
n representa uno;
L₁ representa un enlace, un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros saturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un grupo alqueno C₁-C₆ sin sustituir en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- están independientemente sustituidos con -O- o -NR'- en la que R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, y en el que el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo y halógeno;
si L₁ es un enlace, R₁ representa hidrógeno, -A₂, -SO₂-A₂, A₂-L₃-A₃ o A₄; y si L₁ es distinto de un enlace, R₁ representa hidrógeno o un grupo sin sustituir seleccionado de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ y -SO₂(alquilo C₁-C₄), o un grupo -A₂, -SO₂-A₂, -L₃-A₂ o -A₂-L₃-A₃;
A₂ y A₃ representan independientemente fenilo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, en la que A₂ y A₃ están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los sustituyentes sin sustituir halógeno, -COCF₃, -CONR'R'' y -NR'R'', y de grupos alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos con -OH, -OMe, -OEt o -O(alquil C₁-C₄)-O(alquilo C₁-C₂), en las que R' y R'' están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₄ sin sustituir;
L₃ representa un enlace o metileno o etileno sin sustituir;
A₄ representa dioxotiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiiminopirrolidinilo, metilénpiperidinilo, dioxoazaespirodecilo u oxadihidropirazolilo sin sustituir;
R₅ representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropirranilo sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄ sin sustituir, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir o R₅ es un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₄; y
en la que R₂ y R₃ junto con los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo de piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo sustituido o sin sustituir, estando los sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C₁-C₄ sin sustituir y alcoxi C₁-C₄ sin sustituir.

55

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-metil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-il)-2-oxo-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolizin-3-il)-acetamida,
 5 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(7-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con un segundo agente antifúngico;
 10 en la que el derivado de pirrol de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente antifúngico se formulan preferentemente para administración simultánea o sucesiva.
7. Una combinación según la reivindicación 6, en la que el segundo agente antifúngico está seleccionado del grupo que consiste en azoles, polienos, inhibidores del nucleótido purina, inhibidores del nucleótido pirimidina, inhibidores de manano, inhibidores del factor de elongación de proteínas, equinocandinas, alilaminas, anticuerpos anti-HSP90, productos de proteínas bactericidas/inductores de la permeabilidad o polioxinas, o uno de los compuestos AN2690, AN2718 o icofungipen,
 15 preferentemente en la que el segundo agente antifúngico es (i) un azol seleccionado de clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, terconazol y voriconazol; (ii) una equinocandina seleccionada de anidulafungina, caspofungina y micafungina; (iii) una alilamina seleccionada de terbinafina, butenafina, amorolfina y naftifina; (iv) un polieno seleccionado de anfotericina B y nistatina; (v) un inhibidor del nucleótido purina o pirimidina que es flucitosina; (vi) un inhibidor de manano que es pradamicina; (vii) un inhibidor del factor de elongación de proteínas seleccionado de sordarina y análogos de la misma; o (viii) una polioxina que es nicomicina Z.
8. Un producto que comprende un derivado de pirrol de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico para el uso separado, simultáneo o secuencial en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.
 30
9. Una combinación o producto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedad fúngica.
 35
10. Un compuesto, combinación o producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9, en el que la enfermedad se produce por una especie de *Aspergillus*.
11. Un compuesto, combinación o producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9, en el que la enfermedad se produce por un dermatofito fúngico, o en el que la enfermedad es aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o asma.
 40
12. Un kit que comprende, en mezcla o en recipientes separados, un derivado de pirrol de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente antifúngico.
 45
13. Un procedimiento de control de una enfermedad fúngica en una planta, procedimiento que comprende aplicar al sitio de la planta un derivado de pirrol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal agrícolamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente antifúngico.
 50
14. Uso de un derivado de pirrol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal agrícolamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico, como un fungicida agrícola.
15. Un compuesto que es un derivado de pirrol de fórmula (I) o una sal farmacéutica o agrícolamente aceptable del mismo:
 55



(I)

en la que R1, L1, n y R5 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

A1 es un enlace o un grupo fenilo, naftilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros sin sustituir o sustituido;

R6 representa hidrógeno;

R2 junto con R3 y los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo de piperazino, morfolinilo o pirrolidinilo;

R4 representa hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -CN, -NO₂, -NR'R'' o CF₃ en las que R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

en la que Y, Z, y a menos que se especifique de otro modo R' y R'', son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y

a menos que se especifique de otro modo, un grupo o resto alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir; y en la que:

un grupo o resto alquilo, alqueno o alquino sustituido es dicho grupo o resto alquilo, alqueno o alquino que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alcoxi C₁-C₄, -S(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, -CONR'R' y -NR'CO(alquilo C₁-C₄) en las que R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sin sustituir, en la que los sustituyentes sobre un grupo o resto alquilo, alqueno o alquino sustituido están ellos mismos sin sustituir o, el caso de sustituyentes alcoxi C₁-C₄, pueden estar adicionalmente sustituidos con metoxi o etoxi sin sustituir;

un grupo cicloalquilo sustituido es dicho grupo cicloalquilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, Z y -Y-Z en las que Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento;

un grupo o resto fenilo o heterociclilo sustituido es dicho grupo o resto fenilo o heterociclilo que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, Z y -Y-Z; con la condición de que :

- si A1 es un enlace, L1-R1 no es hidrógeno-; y
- el compuesto no es

ácido 2-[6-(4-clorofenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-α-glioxilo-hidroxámico;

ácido N-metil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico; o

ácido N-terc-butil-(6,7-difenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il)-oxámico.

16. Una composición:

(a) que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 15 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(b) que comprende un compuesto o sal agrícolamente aceptable como se define en la reivindicación 15 y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable; o

(c) que comprende (i) un derivado de pirrol de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un segundo agente antifúngico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.