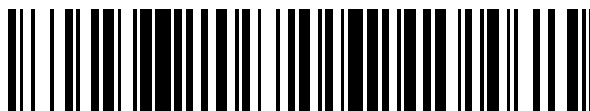


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 253**

51 Int. Cl.:

C07D 207/333 (2006.01)

C07D 207/335 (2006.01)

C07D 207/337 (2006.01)

A61K 31/402 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2011 E 11768129 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2614050**

54 Título: **Nitroésteres de 1,5-diaril-2-alkilpirrol-3-sustituidos, inhibidores de COX-2 selectivos y donadores de óxido nítrico**

30 Prioridad:

07.09.2010 IT TO20100739

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

28.04.2016

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 9
20900 Monza (MB), IT**

72 Inventor/es:

**GIORDANI, ANTONIO;
BIAVA, MARIANGELA;
ANZINI, MAURIZIO;
CALDERONE, VINCENZO y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 568 253 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

Nitroésteres de 1,5-diaril-2-alkilpirrol-3-sustituidos, inhibidores de COX-2 selectivos y donadores de óxido nítrico

5 Descripción

La presente invención se refiere a nitroésteres de 1,5-diaril-2-alkilpirrol-3-sustituidos, de fórmula (I), que son inhibidores de COX-2 selectivos, potentes, que pueden liberar óxido nítrico en concentraciones que pueden contrarrestar los efectos secundarios debidos a la inhibición de COX-2 selectiva, sin dar lugar a efectos hipotensores. El propósito de la invención incluye: preparación de los compuestos de fórmula (I), las formulaciones farmacéuticas respectivas y los compuestos de fórmula (I) o formulaciones de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor agudo y crónico, para tratar trastornos inflamatorios y para el tratamiento farmacológico de algunas formas de tumores.

15 Introducción

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan una clase que se usa ampliamente en el tratamiento de diversos trastornos. Hasta la fecha, el tratamiento con AINE es la mejor terapia disponible para el dolor producido por artritis reumatoide (RA) y osteoartritis (OA), y otros ejemplos de aplicaciones comunes son tratamientos de fibromialgia, de inflamación intestinal, de inflamación del tracto genitourinario y del sistema respiratorio, tratamiento de dismenorrea y tratamiento de lupus eritematoso. Aunque la acción analgésica de los AINE no se corresponda en potencia a la de los opiáceos, su coadministración con narcóticos habituales ha encontrado amplia aplicación tanto para el tratamiento del dolor posoperatorio como para el de dolor crónico inducido por diversas patologías incluyendo patologías tumorales. Los AINE realizan su acción antiinflamatoria y analgésica mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Se conocen al menos dos isoformas de COX: COX-1, que se expresa constitutivamente y COX-2, que está ausente en la mayoría de los tejidos en condiciones fisiológicas y se expresa como resultado de estímulos proinflamatorios (por ejemplo: citocinas). Puesto que los antiinflamatorios tradicionales (AINEt) no son selectivos, inhiben ambas isoformas a menudo con preferencia por COX-1. Esta escasa selectividad conduce, con inhibición simultánea de COX-1, a inhibición de síntesis de prostanoïdes que son esenciales para el mantenimiento de las funciones de la mucosa gástrica y de la homeostasis renal, dando lugar, especialmente en uso prolongado, a complicaciones gastrointestinales (GI) y renales graves. La inhibición de COX-1 por AINEt conduce inicialmente a una disminución en el grosor de la mucosa (erosión) y después a lesiones (úlceras). Se conoce que a nivel renal los AINEt producen filtración glomerular reducida que da lugar a nefritis y, en pacientes particularmente sensibles, a isquemia y a bloqueo renal. El uso clínico de inhibidores de COX-2 selectivos (Coxib) ha mostrado recientemente que puede reducirse considerablemente la toxicidad gástrica asociada con el uso de AINEt. Varios estudios clínicos recientes han mostrado que la inhibición de COX-2 selectiva, además de dar lugar a antiinflamatorios y analgésicos con un perfil GI más seguro, demuestra ser eficaz en el tratamiento de diversas formas precancerosas y cancerosas. En efecto, COX-2 está sobreexpresada en tumores gástricos, hepáticos, pancreáticos, esofágicos, de colon, de mama, de vejiga y de pulmón. Sin embargo, diversos estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el uso a largo plazo de inhibidores de COX-2 selectivos está asociado con una incidencia más alta de efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, y en particular con una incidencia aumentada de infarto de miocardio, angina de pecho y ataques isquémicos transitorios. La causa de esta toxicidad para el sistema cardiovascular, que también se encuentra en algunos AINEt que son bastante selectivos inhibiendo COX-2, se produce del hecho que esta isoforma, expresada constitutivamente en el epitelio vascular, es fundamental para la síntesis de la prostaglandina PGI₂, un potente vasodilatador (J.M. Dognè *et al.*, J. Med. Chem., 2005, 48, 2251-2257). Por tanto, la alta selectividad en la inhibición de COX-2 conduce, en el sistema cardiovascular, a prevalencia del estímulo proagregante y vasoconstrictor ejercido por el tromboxano (TxA₂) ya no contrarrestado por el efecto vasodilatador de PGI₂. Los efectos secundarios asociados con el uso de AINEt y los relacionados con el uso de Coxib crean la necesidad de nuevos analgésicos y antiinflamatorios que tengan un mejor perfil de tolerancia.

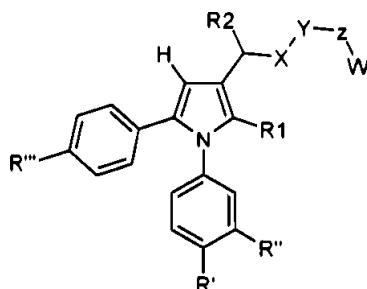
De manera similar a la prostaciclina (PGI₂), el óxido nítrico (NO) a concentraciones bajas desempeña un papel importante en mantener la funcionalidad apropiada del sistema cardiovascular (J.F. Kervin *et al.*, J. Med. Chem., 1995, 38,4343-4362). Aunque el potente efecto vasodilatador de los nitratos orgánicos se conoce desde hace mucho tiempo, sólo se descubrió a finales de los años 1970 que el NO (factor relajante derivado del endotelio, EDRF) es uno de los mediadores liberados por el endotelio vascular para controlar la vasodilatación, trombosis, permeabilidad y angiogénesis. El NO da lugar, a través de la activación de la guanilato ciclasa, a un incremento en el GMPc, lo que conduce a la vasodilatación en los músculos lisos, inhibe la adhesión de leucocitos a paredes de vasos e inhibe la agregación plaquetaria, dando lugar a una acción antitrombótica general.

También se conoce que el NO es de fundamental importancia en el mantenimiento de la buena funcionalidad cardiaca y que experimentos de desactivación de genes relacionados con los genes considerados responsables de la expresión de las enzimas que pueden formar NO conducen a infarto de miocardio espontáneo (M. Tsutsui *et al.*, Trends Cardiovasc. Med., 2008, 18, 8, 275-79). En el organismo, el NO se sintetiza por una enzima conocida como óxido nítrico sintasa (NOS), de la que se conocen tres isoformas: epitelial (NOS_e), neuronal (NOS_n) e inducible (NOS_i). Se conoce bien que derivados apropiados de ácido nítrico (nitratos orgánicos) así como otros compuestos

orgánicos tales como nitrosotioles y 2-óxido de 1,2,5-oxadiazoles (N-óxido de furoxano) pueden liberar NO de origen "exógeno", de modo que puedan utilizarse en el tratamiento de patologías cardiovasculares (A. Martelli *et al.*, Curr. Med. Chem. 2006, 13, 6, 609-25). La síntesis de moléculas que pueden inhibir COX-2 selectivamente y al mismo tiempo liberar NO apropiadamente, puede dar lugar a nuevos fármacos antiinflamatorios y analgésicos, sin los efectos secundarios cardiovasculares y renales que caracterizan a los Coxib. Se conocen algunos inhibidores de COX que son donadores de NO (CINOD: donadores de óxido nítrico inhibidores de COX), por ejemplo naproxinod (documento WO 9509831) y NO-flurbiprofeno (documento WO 94012463). Aunque se reivindicó recientemente, para estos productos, la ausencia completa de acontecimientos adversos en la zona cardiovascular y renal (documento WO 2008/132025), estos compuestos se diseñaron más para superar los efectos de toxicidad gástrica conocidos para los inhibidores de COX-1 que para los efectos de toxicidad cardiovascular y renal relacionada con la inhibición de COX-2. En efecto, los efectos protectores ejercidos por NO también se conocen en el sistema GI, tal como modulación del flujo sanguíneo, control de la permeabilidad del epitelio, secreción de moco y de bicarbonato y capacidad para mejorar las propiedades de autorreparación en la mucosa dañada (J.L. Wallace *et al.*, Trends Pharm. Sci., 2009, 30, 112-117). Se han notificado inhibidores de COX-2 selectivos que son al mismo tiempo donadores de NO, por ejemplo rofecoxib (documento WO 2005/070883) o cimicoxib (K. Chegaev *et al.*, J. Med. Chem., 2007, 50, 1449-1457) así como otros inhibidores de COX-2 heterocíclicos (C. Velazquez *et al.*, Bioorg. & Med. Chem., 2005, 2749-2757). El documento WO 2008/014821 describe inhibidores que son selectivos para COX-2, que tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables, que se reflejan en propiedades farmacológicas excelentes. La posibilidad de combinar, en estos inhibidores, una función de poder liberar NO apropiadamente, al mismo tiempo que mantienen una actividad adecuada en la inhibición de COX-2, daría lugar a nuevos fármacos antiinflamatorios y analgésicos caracterizados por ausencia de los efectos cardiovasculares y renales típicos de los inhibidores de COX-2 selectivos, y haría posible mejorar su perfil GI. Además, debería tenerse en cuenta que aunque el NO a altas concentraciones (tales como las concentraciones micromolares producidas por NOSi) tiene efectos perjudiciales sobre el cartílago en trastornos tales como OA y RA, a bajas concentraciones (tales como las concentraciones nanomolares/picomolares producidas por NOSc) el NO tiene un efecto antiapoptótico y protector para los condrocitos. Además, se conoce que las bajas concentraciones de NO pueden desempeñar un papel importante en el aumento del flujo sanguíneo, mejorando el aporte de nutrientes y oxígeno al líquido sinovial y al hueso subcondral. Además, el papel del NO en el control del dolor, mediante la activación del GMPc en las células nerviosas, lo que conduce a hiperpolarización, da lugar por consiguiente al bloqueo de la transmisión del dolor. Estos efectos sinérgicos con inhibición de COX-2, ejercidos por la liberación de pequeñas cantidades de NO, no sólo son útiles en el tratamiento de trastornos tales como OA y RA (I.S. Mackenzie *et al.*, Arthritis Research & Therapy, 2008, 10: S3) sino también en el tratamiento de diversos tipos de tumores (B. Bonavida *et al.*, Nitric Oxide, 2008, 152-157). De hecho, se mostró recientemente que los donadores de NO pueden inhibir la capacidad de algunos tipos de tumores para producir metástasis así como para poder restablecer la apoptosis, haciendo que la célula tumoral sea sensible a quimioterapia. Recientemente se describió el papel de la nitroaspirina (NO-ASA) en la inhibición del desarrollo de tumor pancreático (N. Ouyang *et al.*, Cancer Res., 2006, 66:8, 4503), así como la eficacia de otros CINOD en el tratamiento del tumor de colon (G.K. Hagos *et al.*, Mol. Cancer Ther., 2007, 2230-39) y el cáncer de próstata (N. Beziere *et al.*, Bioorganic & Med. Chem. Lett, 2008, 4655-57).

40 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representado por la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

45 En la que:

- el sustituyente en posición -1 del anillo de pirrol es un fenilo, sustituido en las posiciones *meta* y *para* con grupos R' y R'' seleccionados independientemente de: hidrógeno (-H), flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), metilo (-CH₃), trifluorometilo (-CF₃), metoxilo (-OCH₃), tiometilo (-SCH₃);
- el sustituyente R1 se selecciona independientemente de los siguientes grupos: metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), trifluorometilo (-CF₃), hidroximetilo (-CH₂OH), metoximetilo (-CH₂OCH₃);
- el sustituyente en posición -3 del anillo de pirrol es una cadena, en la que los grupos X, Y, Z, W y R2 tienen los siguientes significados:

X se selecciona de los grupos: carbonilo $-(C=O)-$, metileno/metino $-(CHR_3)-$ en el que R_3 es tal como se define más adelante en el presente documento;

5 Y se selecciona de un átomo de oxígeno $(-O-)$ o el grupo $-NR_3-$ en el que R_3 es tal como se define más adelante en el presente documento;

Z se selecciona de un carbonilo $-(C=O)-$, grupo un metileno/metino $-(CHR_3)-$, un grupo $[-CH(COOH)-]$ o un grupo $-(NR_3)-$ en el que R_3 es tal como se define más adelante en el presente documento;

10 W es una cadena alifática saturada con de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, sustituida con uno o dos grupos nitroéster $(-O-NO_2)$;

15 R2 se selecciona independientemente de los grupos: hidrógeno $(-H)$, hidroxilo $(-OH)$, metoxilo $(-OCH_3)$ o amino $(-NHR_3)$;

El grupo R_3 se selecciona independientemente de: hidrógeno $(-H)$, metilo $(-CH_3)$, etilo $(-CH_2CH_3)$, isopropilo $[-CH_2(CH_3)_2]$;

20 el grupo R''' se selecciona independientemente de: metilsulfonilo $(-SO_2Me)$ y sulfonamido $(-SO_2NH_2)$; siempre que:

– cuando X es un grupo $C=O$ e Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$, Z no es un grupo carbonilo $(C=O)$;

25 – cuando X es un grupo metileno/metino $-(CHR_3)-$ Y no es un grupo metileno/metino $-(CHR_3)-$;

el grupo metileno/metino $[-CH(R_3)-]$ es un grupo representado por un átomo de carbono que forma parte de la cadena, en la que los otros dos sustituyentes pueden ser o bien dos átomos de hidrógeno ($R_3 = H$), en cuyo caso dicho grupo es un metileno $(-CH_2-)$, o bien son respectivamente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo seleccionado de: metilo, etilo, isopropilo, en cuyo caso dicho grupo es un metino $-(CHR_3)-$, $R_3 =$ metilo, etilo, isopropilo;

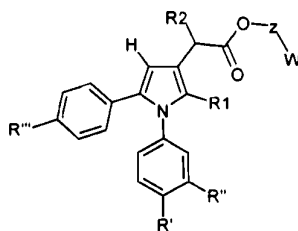
35 el grupo $[-CH(COOH)-]$ es un grupo representado por un átomo de carbono que forma parte de la cadena, cuyos otros dos sustituyentes son respectivamente un átomo de hidrógeno y un carboxilato $(-COOH)$.

Teniendo en cuenta los significados de X, Y y Z, en algunos casos los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales, y por tanto existir o bien como enantiómeros individuales de configuración S o R, o bien como mezclas de los mismos incluyendo la mezcla racémica (1:1). Los enantiómeros también existen cuando la cadena W está ramificada, es decir cuando al menos un grupo $-ONO_2$ no terminal está presente en dicha cadena.

40 La presente invención también se refiere a enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) en la forma (R) o (S), a las mezclas racémicas respectivas y a mezclas enriquecidas con dichos enantiómeros. Cuando el compuesto de fórmula (I) tiene dos o más centros quirales, son posibles varios diastereoisómeros. La presente invención también se refiere a diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) en los que cada centro quiral puede estar independientemente en la configuración (R) o (S), las respectivas mezclas diastereoisoméricas (1:1) o mezclas enriquecidas.

Los compuestos de fórmula (I), dependiendo de los significados de los sustituyentes X, Y y Z de la cadena en posición -3 del anillo de pirrol, pueden dividirse en grupos según los grupos funcionales presentes, concretamente:

50 - Compuestos de fórmula I-a: cuando, en los compuestos de fórmula (I), el grupo X es un carbonilo $-(C=O)-$ y el grupo Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$, los compuestos de fórmula (I) son ésteres de fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

55 En este caso, el grupo Z es un grupo metileno o un grupo metino y los otros sustituyentes tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (I).

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-a) son:

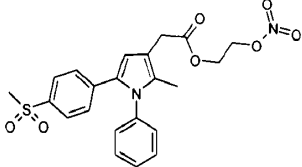
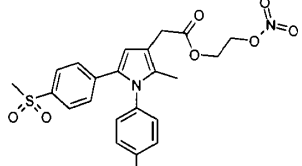
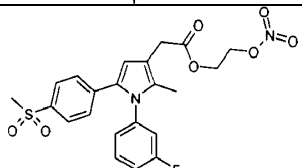
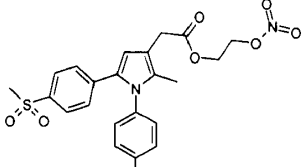
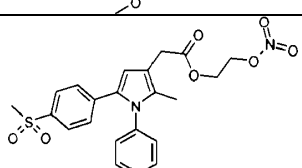
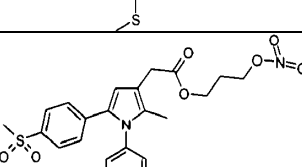
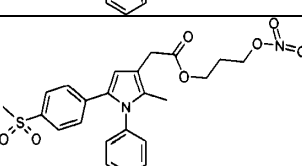
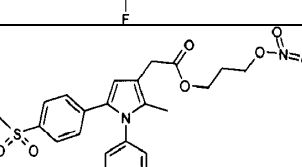
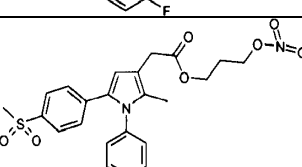
- 5 2-[1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 1)
- 2-[(1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-pirrol-3-il)]acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 2)
- 10 2-[(1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metanosulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)acetato] de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 3)
- 2-[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 4)
- 15 2-[1-(4-Metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 5)
- 2-[1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 6)
- 20 2-[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 7)
- 25 2-[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 8)
- 2-[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 9)
- 30 2-[1-(4-Metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 10)
- 2-[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 11)
- 35 2-[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 12)
- 40 2-[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-3-acetato de 4-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 13)
- 2-[1-(4-Metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 14)
- 45 (R,S)-2-[(1-Fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2,3-bis(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 15)

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-a) en la que R₂ es amino (-NH₂) son:

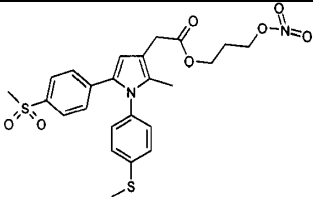
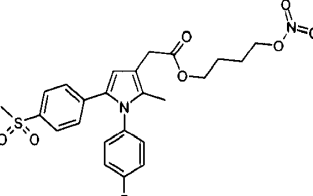
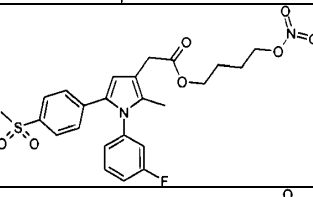
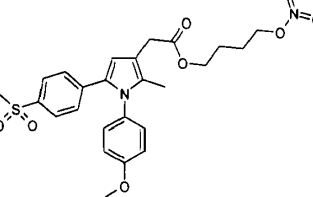
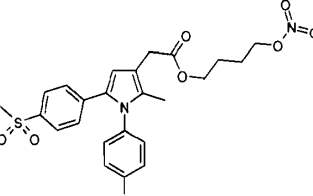
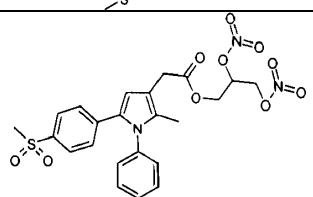
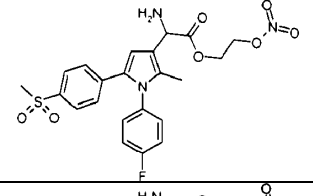
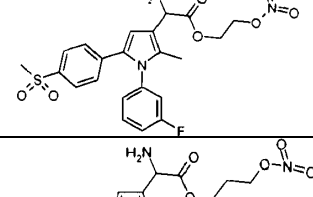
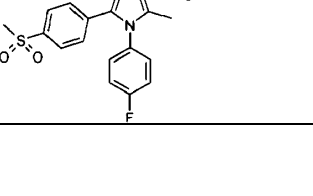
- 50 (R,S)-[2-Amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 16)
- (R,S)-[2-Amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo
(Ejemplo 17)
- 55 (R,S)-[2-Amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 18)
- 60 (R,S)-[2-Amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo
(Ejemplo 19)
- (R,S)-[2-Amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 20)
- 65 (R,S)-[2-Amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(nitrooxi)butilo
(Ejemplo 21)

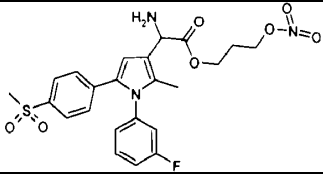
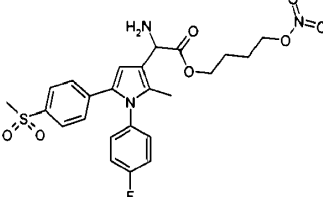
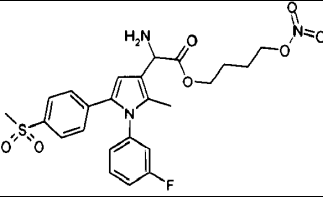
En la tabla 1 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-a) indicados anteriormente.

5 Tabla 1: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-a):

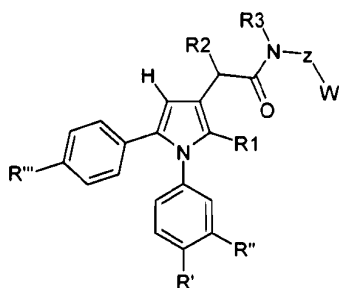
Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 1		$C_{22}H_{22}N_2O_7S$	458,49
Ejemplo 2		$C_{22}H_{21}FN_2O_7S$	476,48
Ejemplo 3		$C_{22}H_{21}FN_2O_7S$	476,48
Ejemplo 4		$C_{23}H_{24}N_2O_8S$	488,52
Ejemplo 5		$C_{23}H_{24}N_2O_7S_2$	504,58
Ejemplo 6		$C_{23}H_{24}N_2O_7S$	472,52
Ejemplo 7		$C_{23}H_{23}FN_2O_7S$	490,51
Ejemplo 8		$C_{23}H_{23}FN_2O_7S$	490,51
Ejemplo 9		$C_{24}H_{26}N_2O_8S$	502,55

ES 2 568 253 T3

Ejemplo 10		$C_{24}H_{26}N_2O_7S_2$	518,61
Ejemplo 11		$C_{24}H_{25}FN_2O_7S$	504,54
Ejemplo 12		$C_{24}H_{25}FN_2O_7S$	504,54
Ejemplo 13		$C_{25}H_{28}N_2O_8S$	516,57
Ejemplo 14		$C_{25}H_{28}N_2O_7S_2$	532,64
Ejemplo 15		$C_{23}H_{23}N_3O_{10}S$	533,52
Ejemplo 16		$C_{22}H_{22}FN_3O_7S$	491,50
Ejemplo 17		$C_{22}H_{22}FN_3O_7S$	491,50
Ejemplo 18		$C_{23}H_{24}FN_3O_7S$	505,53

Ejemplo 19		C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O ₇ S	505,53
Ejemplo 20		C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₇ S	519,55
Ejemplo 21		C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₇ S	519,55

- Compuestos de fórmula I-b: cuando, en los compuestos de fórmula (I), el grupo X es un carbonilo -(C=O)- y el grupo Y es un grupo -NR₃, los compuestos de fórmula (I) son amidas de fórmula (I-b):



5

Compuestos de fórmula (I-b)

En este caso, el grupo Z será un grupo metileno/metino (-CHR₃) o un grupo [-CH(COOH)-]; en el que R₃, W y los otros sustituyentes son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

- 10 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-b) en la que R₂ es hidrógeno son:

N-[(2-Nitroxi)etil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 22)

- 15 N-[(2-Nitroxi)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 23)

N-[(2-Nitroxi)etil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 24)

20

N-[(3-Nitroxi)propil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 25)

- 25 N-[(3-Nitroxi)propil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 26)

N-[(3-Nitroxi)propil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 27)

- 30 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-b) en la que R₂ es hidrógeno y Z es el grupo [-CH(COOH)]-son:

Ácido (S)-3-(nitroxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonylfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico
(Ejemplo 28)

35

Ácido (S)-3-(nitroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]propanoico (Ejemplo 29)

5 Ácido (S)-3-(nitroxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]propanoico (Ejemplo 30)

Ácido (R,S)-4-(nitrooxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico (Ejemplo 31)

10 Ácido (R,S)-4-(nitrooxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico (Ejemplo 32)

Ácido (R,S)-4-(nitrooxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico (Ejemplo 33)

15 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-b) en la que R2 es amino son:

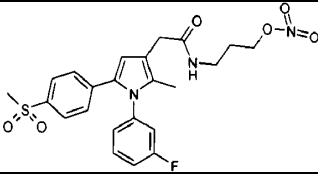
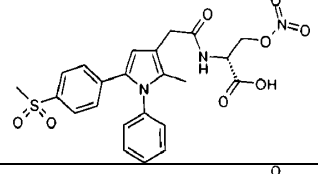
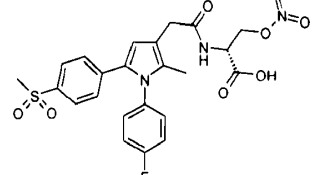
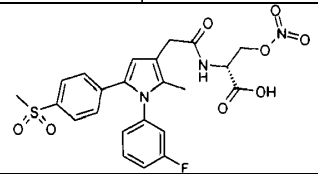
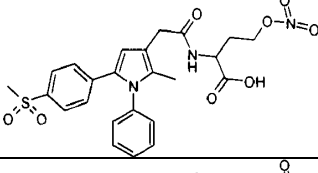
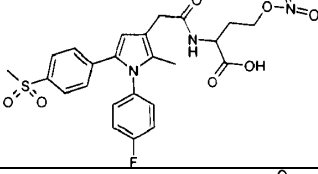
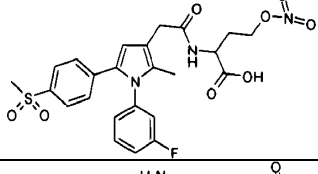
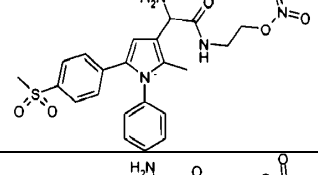
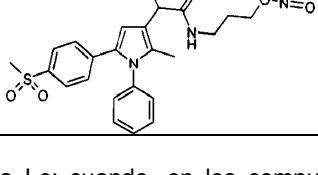
(R,S)-2-Amino-N-(2-nitroxi)etil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida (Ejemplo 34)

20 (R,S)-2-Amino-N-(2-nitroxi)propil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida (Ejemplo 35)

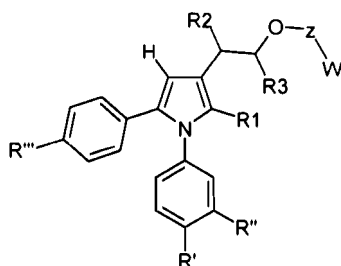
25 En la tabla 2 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-b) indicados anteriormente.

Tabla 2: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-b):

Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 22		C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	457,51
Ejemplo 23		C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₆ S	475,50
Ejemplo 24		C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₆ S	475,50
Ejemplo 25		C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₆ S	471,54
Ejemplo 26		C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O ₆ S	489,53

Ejemplo 27		$C_{23}H_{24}FN_3O_6S$	489,53
Ejemplo 28		$C_{23}H_{23}N_3O_8S$	501,52
Ejemplo 29		$C_{23}H_{23}FN_3O_8S$	519,51
Ejemplo 30		$C_{23}H_{23}FN_3O_8S$	519,51
Ejemplo 31		$C_{24}H_{25}N_3O_8S$	515,55
Ejemplo 32		$C_{24}H_{25}FN_3O_8S$	533,54
Ejemplo 33		$C_{24}H_{25}FN_3O_8S$	533,54
Ejemplo 34		$C_{22}H_{24}N_4O_6S$	472,52
Ejemplo 35		$C_{23}H_{26}N_4O_6S$	486,55

- Compuestos de fórmula I-c: cuando, en los compuestos de fórmula (I), el grupo X es un metileno/metino $-(CHR_3)-$ y el grupo Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$, los compuestos de fórmula (I) son éteres de fórmula (I-c):



Compuesto de fórmula (I-c)

en la que el grupo Z es un grupo metileno/metino $-(CHR_3)-$ y los otros sustituyentes son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

5

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-c) son:

Nitrato de 2-[2-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etilo
(Ejemplo 36)

10

Nitrato de 2-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etilo
(Ejemplo 37)

15

Nitrato de 2-[2-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etilo
(Ejemplo 38)

Nitrato de 2-[2-[2-(1-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etilo
(Ejemplo 39)

20

Nitrato de 3-[2-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]propilo
(Ejemplo 40)

Nitrato de 3-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]propilo
(Ejemplo 41)

25

Nitrato de 3-[2-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]propilo
(Ejemplo 42)

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-c) en la que R2 es amino $(-NH_2)$ son:

30

(R,S)-2-[3-(nitroxipropil)-1-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etanamina
(Ejemplo 43)

35

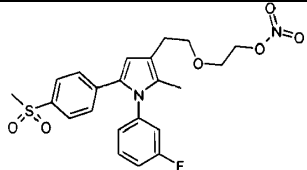
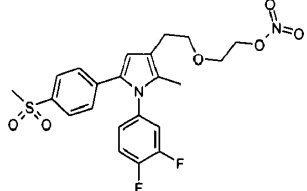
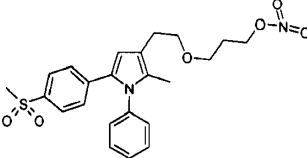
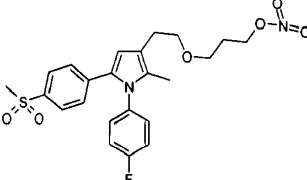
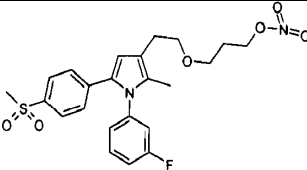
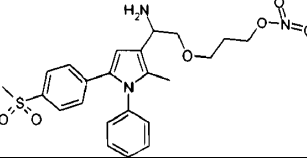
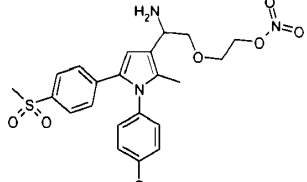
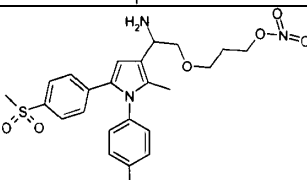
(R,S)-2-[2-(Nitroxietil)-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etanamina
(Ejemplo 44)

(R,S)-2-[3-(Nitroxipropil)-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etanamina
(Ejemplo 45)

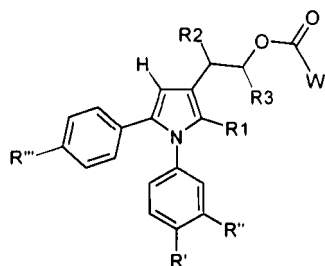
40 En la tabla 3 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-c) indicados anteriormente.

Tabla 3: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-c):

Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 36		$C_{22}H_{24}N_2O_6S$	444,51
Ejemplo 37		$C_{22}H_{23}FN_2O_6S$	462,50

Ejemplo 38		$C_{22}H_{23}FN_2O_6S$	462,50
Ejemplo 39		$C_{22}H_{22}F_2N_2O_6S$	480,49
Ejemplo 40		$C_{23}H_{26}N_2O_6S$	458,54
Ejemplo 41		$C_{23}H_{25}FN_2O_6S$	476,53
Ejemplo 42		$C_{23}H_{25}FN_2O_6S$	476,53
Ejemplo 43		$C_{23}H_{27}N_3O_6S$	473,55
Ejemplo 44		$C_{22}H_{24}FN_3O_6S$	477,52
Ejemplo 45		$C_{23}H_{26}FN_3O_6S$	491,54

Compuestos de fórmula (I-d): cuando, en los compuestos de fórmula (I), X es un grupo metileno/metino $-(CHR_3)-$, el grupo Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$ y el grupo Z es un grupo carbonilo $-(C=O)-$, los compuestos de fórmula (I) son ésteres de fórmula (I-d):



Compuesto de fórmula (I-d)

en la que W y los otros sustituyentes tienen los mismos significados que se asignaron a los compuestos de fórmula (I).

5

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-d) son:

2-(Nitrooxi)-[2-[(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]acetato (Ejemplo 46)

10

4-(Nitrooxi)-[2-[(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]butanoato (Ejemplo 47)

15

En la tabla 4 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-d) indicados anteriormente.

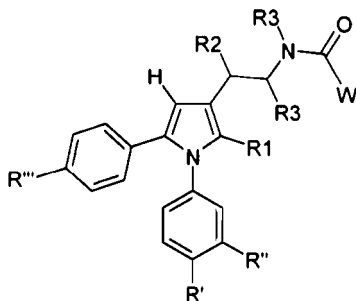
Tabla 4: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-d):

Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 46		C ₂₂ H ₂₁ FN ₂ O ₇ S	476,48
Ejemplo 47		C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇ S	486,55

Compuestos de fórmula (I-e):

20

- cuando, en los compuestos de fórmula (I), el grupo X es un grupo metileno/metino -(CHR₃)- y el grupo Y es un grupo -NR₃- y el grupo Z es un carbonilo, los compuestos de fórmula (I) son amidas de fórmula (I-e):



Compuesto de fórmula (I-e)

25

en la que R₂, R₃ y W y los otros sustituyentes son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-e) son:

2-(Nitroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida (Ejemplo 48)

30

2-(Nitroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida (Ejemplo 49)

5 3-(Nitroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida (Ejemplo 50)

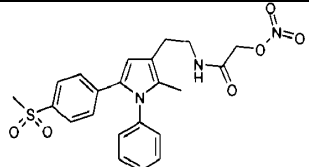
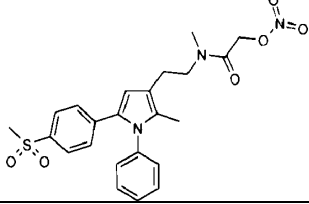
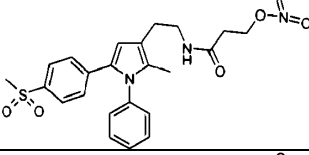
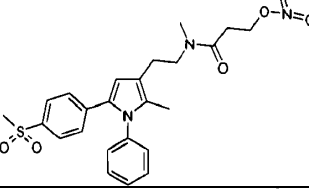
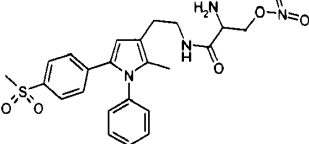
3-(Nitroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida (Ejemplo 51)

10 (R,S)-2-Amino-3-(nitroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida (Ejemplo 52)

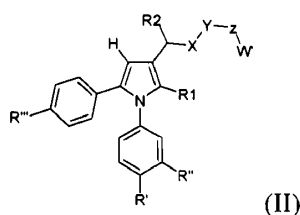
En la tabla 5 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-e) indicados anteriormente.

15

Tabla 5: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I-e):

Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 48		$C_{22}H_{23}N_3O_6S$	457,51
Ejemplo 49		$C_{23}H_{25}N_3O_6S$	471,54
Ejemplo 50		$C_{23}H_{25}N_3O_6S$	471,54
Ejemplo 51		$C_{24}H_{27}N_3O_6S$	485,56
Ejemplo 52		$C_{23}H_{26}N_4O_6S$	486,55

20 Los nitroésteres de compuestos orgánicos pueden metabolizarse *in vivo* para dar los alcoholes correspondientes y NO, teniendo lugar dicho metabolismo tanto en la sangre, a nivel endotelial vascular, como en otros tejidos, por la acción de enzimas específicas. Por consiguiente, los nitroésteres de fórmula (I) de la invención se metabolizarán en el organismo para dar los alcoholes correspondientes de fórmula (II):



25 en la que los sustituyentes R', R'', R''', R1, R2, X, Y, Z tienen los significados descritos anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y W' es una cadena alifática saturada con de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o

ramificada, sustituida con uno o dos grupos OH. Sorprendentemente se ha encontrado que los alcoholes de fórmula (II), metabolitos de los nitroésteres de fórmula (I), son activos en la inhibición de COX-2, y por tanto son farmacológicamente activos para las mismas indicaciones terapéuticas comentadas anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5

Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (II) son:

[1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 1-II)

10

[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 2-II)

15

[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 3-II)

[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 4-II)

20

[1-(4-Metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 5-II)

[-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 6-II)

25

[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 7-II)

30

[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 8-II)

[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 9-II)

35

[1-(4-Metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 10-II)

[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 11-II)

40

[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 12-II)

[1-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 13-II)

45

[1-(4-Tiometilfenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 14-II)

50

(R,S)-2-[1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2,3-bis(hidroxi)propilo
(Ejemplo 15-II)

(R,S)-[2-Amino-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 16-II)

55

(R,S)-[2-Amino-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(hidroxi)etilo
(Ejemplo 17-II)

(R,S)-[2-Amino-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 18-II)

60

(R,S)-[2-Amino-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(hidroxi)propilo
(Ejemplo 19-II)

65

(R,S)-[2-Amino-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 20-II)

- (R,S)-[2-Amino-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(hidroxi)butilo
(Ejemplo 21-II)
- 5 N-[(2-Hidroxi)etil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 22-II)
- N-[(2-Hidroxi)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 23-II)
- 10 N-[(2-Hidroxi)etil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 24-II)
- N-[(3-Hidroxi)propil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 25-II)
- 15 N-[(3-Hidroxi)propil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 26-II)
- 20 N-[(3-Nitroxi)propil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 27-II; MAB146)
- Ácido (S)-3-(hidroxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]propanoico
(Ejemplo 28-II)
- 25 Ácido (S)-3-(hidroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]propanoico
(Ejemplo 29-II)
- Ácido (S)-3-(hidroxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]propanoico
(Ejemplo 30-II)
- 30 Ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico
(Ejemplo 31-II)
- 35 Ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico
(Ejemplo 32-II)
- Ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico
(Ejemplo 33-II)
- 40 (R,S)-2-Amino-N-(2-hidroxi)etil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 34-II)
- (R,S)-2-Amino-N-(3-hidroxi)propil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida
(Ejemplo 35-II)
- 45 2-[2-[2-(1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etanol
(Ejemplo 36-II)
- 50 2-[2-[2-(1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etanol
(Ejemplo 37-II)
- 2-[2-[2-(1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etanol
(Ejemplo 38-II)
- 55 2-[2-[2-(1-(3,4-Difluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]etanol
(Ejemplo 39-II)
- 3-[2-[2-(1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)etoxi]propanol
(Ejemplo 40-II)
- 60 3-[2-[2-(1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]etoxi]propanol
(Ejemplo 41-II)
- 65 3-[2-(1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)etoxi]propanol
(Ejemplo 42-II)

(R,S)-2-[3-(Hidroxipropil)-1-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina
(Ejemplo 43-II)

5 (R,S)-2-[2-(Hidroxietil)-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina
(Ejemplo 44-II)

(R,S)-2-[3-(Hidroxipropil)-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina
(Ejemplo 45-II)

10 2-(Hidroxil)-N-[2-(1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]acetamida
3-(Hidroxil)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]propionamida
(Ejemplo 44-II)

15 (R,S)-2-Amino-3-hidroxi-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]propionamida
(Ejemplo 45-II)

2-Amino-2-hidroxi-N-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]acetamida
(Ejemplo 48-II)

20 2-Amino-2-hidroxi-N-metil-N-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]acetamida
(Ejemplo 49-II)

25 2-Amino-3-hidroxi-N-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]propionamida
(Ejemplo 50-II)

2-Amino-3-hidroxi-N-metil-N-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]propionamida
(Ejemplo 51-II)

30 (R,S)-2-Amino-3-hidroxi-N-2[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)-etil]propionamida
(Ejemplo 52-II)

En la tabla 6 se muestran las estructuras relacionadas con los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (II) indicados anteriormente.

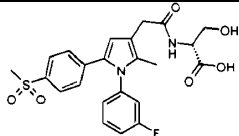
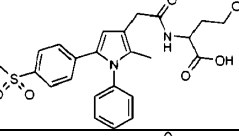
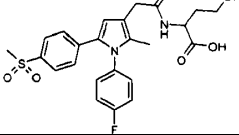
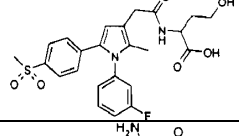
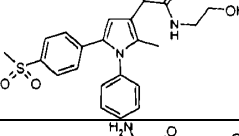
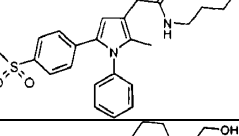
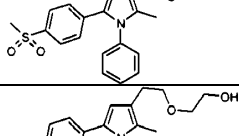
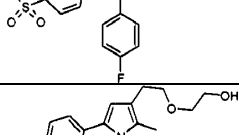
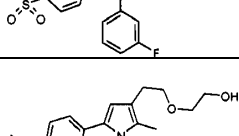
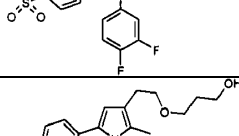
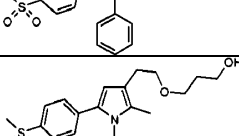
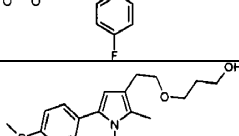
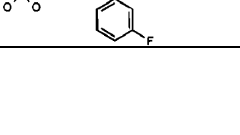
35 Tabla 6: Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (II):

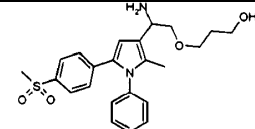
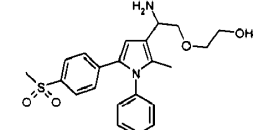
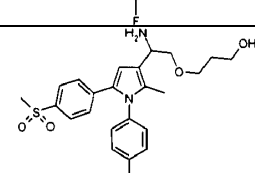
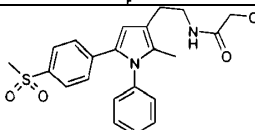
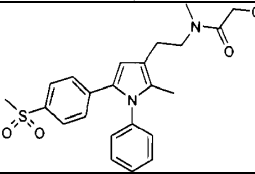
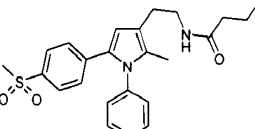
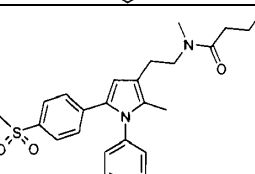
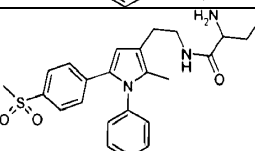
Ejemplo	Estructura	Fórmula empírica	PM
Ejemplo 1-II		C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S	413,50
Ejemplo 2-II		C ₂₂ H ₂₂ FNO ₅ S	431,49
Ejemplo 3-II		C ₂₂ H ₂₂ FNO ₅ S	431,49
Ejemplo 4-II		C ₂₃ H ₂₅ NO ₆ S	443,52
Ejemplo 5-II		C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ S ₂	459,59

Ejemplo 6-II		$C_{23}H_{25}NO_5S$	427,52
Ejemplo 7-II		$C_{23}H_{24}FNO_5S$	445,51
Ejemplo 8-II		$C_{23}H_{24}FNO_5S$	445,51
Ejemplo 9-II		$C_{24}H_{27}NO_6S$	457,55
Ejemplo 10-II		$C_{24}H_{27}NO_5S_2$	473,61
Ejemplo 11-II		$C_{24}H_{26}FNO_5S$	459,54
Ejemplo 12-II		$C_{24}H_{26}FNO_5S$	459,54
Ejemplo 13-II		$C_{25}H_{29}NO_6S$	471,58
Ejemplo 14-II		$C_{25}H_{29}NO_5S_2$	487,64
Ejemplo 15-II		$C_{23}H_{25}NO_6S$	443,52
Ejemplo 16-II		$C_{22}H_{23}FN_2O_5S$	446,50
Ejemplo 17-II		$C_{22}H_{23}FN_2O_5S$	446,50

Ejemplo 18-II		$C_{23}H_{25}FN_2O_5S$	460,53
Ejemplo 19-II		$C_{23}H_{25}FN_2O_5S$	460,53
Ejemplo 20-II		$C_{24}H_{27}FN_2O_5S$	474,56
Ejemplo 21-II		$C_{24}H_{27}FN_2O_5S$	474,56
Ejemplo 22-II		$C_{22}H_{24}N_2O_4S$	412,51
Ejemplo 23-II		$C_{22}H_{23}FN_2O_4S$	430,50
Ejemplo 24-II		$C_{22}H_{23}FN_2O_4S$	430,50
Ejemplo 25-II		$C_{23}H_{26}N_2O_4S$	426,54
Ejemplo 26-II		$C_{23}H_{25}FN_2O_4S$	444,53
Ejemplo 27-II		$C_{23}H_{25}FN_2O_4S$	444,53
Ejemplo 28-II		$C_{23}H_{24}N_2O_6S$	456,52
Ejemplo 29-II		$C_{23}H_{23}FN_2O_6S$	474,51

ES 2 568 253 T3

Ejemplo 30-II		$C_{23}H_{23}FN_2O_6S$	474,51
Ejemplo 31-II		$C_{24}H_{26}N_2O_6S$	470,55
Ejemplo 32-II		$C_{24}H_{25}FN_2O_6S$	488,54
Ejemplo 33-II		$C_{24}H_{25}FN_2O_6S$	488,54
Ejemplo 34-II		$C_{22}H_{25}N_3O_4S$	427,53
Ejemplo 35-II		$C_{23}H_{27}N_3O_4S$	441,55
Ejemplo 36-II		$C_{22}H_{25}NO_4S$	399,51
Ejemplo 37-II		$C_{22}H_{24}FNO_4S$	417,50
Ejemplo 38-II		$C_{22}H_{24}FNO_4S$	417,50
Ejemplo 39-II		$C_{22}H_{23}F_2NO_4S$	435,49
Ejemplo 40-II		$C_{23}H_{27}NO_4S$	413,54
Ejemplo 41-II		$C_{23}H_{26}FNO_4S$	431,53
Ejemplo 42-II		$C_{23}H_{26}FNO_4S$	431,53

Ejemplo 43-II		$C_{23}H_{28}N_2O_4S$	428,55
Ejemplo 44-II		$C_{22}H_{25}FN_2O_4S$	432,52
Ejemplo 45-II		$C_{23}H_{27}FN_2O_4S$	446,55
Ejemplo 48-II		$C_{22}H_{24}N_2O_4S$	412,51
Ejemplo 49-II		$C_{23}H_{26}N_2O_4S$	426,54
Ejemplo 50-II		$C_{23}H_{26}N_2O_4S$	426,54
Ejemplo 51-II		$C_{24}H_{28}N_2O_4S$	440,57
Ejemplo 52-II		$C_{23}H_{27}N_3O_4S$	441,55

Naproxcinod y NO-flurbiprofeno son los representantes de la clase de CINOD en el estadio más avanzado de desarrollo clínico; ambos han mostrado eficacia en estudios de OA de la cadera y de la rodilla, y tolerancia gástrica. Se han analizado los efectos cardiovasculares de naproxcinod en estudios clínicos de fase II y de fase III, en los que se demostró un buen efecto en el control de la presión (ausencia de incremento en la presión en comparación con el grupo tratado con naproxeno). Se conoce que naproxcinod, cuando se incubaba con secciones de aorta de rata, se metaboliza, dando lugar a NO. Se conoce, además, que naproxeno (3; figura 1), con el fin de inhibir ciclooxygenasa, debe liberarse de naproxcinod por la acción hidrolítica de la esterasa, tal como se muestra en la figura 1.

- 5
- 10
- 15
- 20
- Por tanto, naproxcinod (1) puede liberar NO según dos mecanismos independientes, el primero por metabolismo directo del nitroéster(1) dando lugar al alcohol (2) y a NO, el segundo por metabolismo de la cadena (4) dando lugar al diol (5) y a NO. En ambos casos, el naproxeno debe liberarse por naproxcinod para ejercer su acción analgésica y antiinflamatoria. Un mecanismo similar se ha notificado para NO-flurbiprofeno. Estudios clínicos realizados con naproxcinod han mostrado que, de las dos rutas facilitadas en la figura 1, la ruta hidrolítica que libera naproxeno (3) y la cadena correspondiente (4) ya está muy pronunciada para este compuesto en el tracto gastrointestinal (GI). En el caso de inhibidores de COX-2 que son al mismo tiempo donadores de NO, con el fin de garantizar buena protección cardiovascular, es importante que se produzca liberación lenta de NO en asociación con inhibición de COX-2, para garantizar la protección cardiovascular necesaria sin dar lugar a efectos hipotensores perjudiciales relacionados con la liberación masiva de NO (una situación que no puede producirse si el nitroéster, el alcohol y el ácido que resultan de la hidrólisis/el metabolismo del compuesto tienen perfiles farmacocinéticos muy diferentes). Esto indica que el hecho de tener tanto el donador de NO (nitroéster) como su metabolito (alcohol), que son activos

inhibiendo COX-2, puede representar una ventaja con respecto a los CINOD anteriores. Por tanto, los nitroésteres que tienen cinéticas de liberación de NO adecuadamente lentas y son eficaces inhibiendo COX-2 como nitroésteres y como alcoholes se caracterizarán por un perfil cardiovascular más seguro, y mejor eficacia. Además, los compuestos que a diferencia de naproxinod son menos propensos a hidrólisis amplia en el sistema GI y se caracterizan por actividad inhibitoria de COX-2 tanto a nivel del nitroéster como del metabolito resultante (alcohol) representan una ventaja adicional, ya que en este caso la misma molécula es tanto el inhibidor de COX-2 como la fuente de liberación lenta de NO.

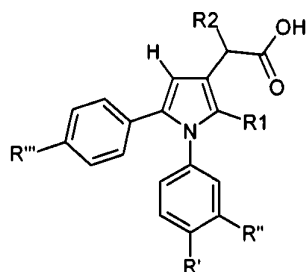
Los compuestos de fórmula (I) ya como nitroésteres demostraron sorprendentemente ser inhibidores de COX-2 selectivos, con propiedades excelentes como donadores de NO y porque se caracterizan por un mejor perfil de seguridad cardiovascular en comparación con los inhibidores de COX-2 clásicos. Además, los compuestos de la presente invención demostraron ser inhibidores de COX-2 eficaces como nitroésteres y como alcoholes de fórmula (II), resultantes del metabolismo de los correspondientes nitroésteres de fórmula (I). Por tanto, aunque se considera que los compuestos de fórmula (I-a) y (I-d) son potencialmente hidrolizables de manera similar a como se describió anteriormente para naproxinod, los compuestos de fórmula (I-c) no son hidrolizables y las amidas (I-d) y (I-e) demostraron ser metabólicamente más estables que los correspondientes ésteres. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos mediados por COX-2, en particular artritis (OA, RA), trastornos inflamatorios gastrointestinales y genitourinarios, fibromialgia, lupus eritematoso y psoriasis. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento del dolor, tal como dolor dental, dolor posoperatorio, dolor neuropático y dolor inducido por cáncer. Finalmente, tanto para su actividad de COX-2 como para su capacidad para liberar NO, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de formas precancerosas y cancerosas tales como tumores gástricos, hepáticos, pancreáticos, esofágicos, de colon, de mama, de vejiga y de pulmón.

La invención también se refiere a métodos para preparar los compuestos de fórmula (I).

La invención además se refiere a las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I). Dichas formulaciones farmacéuticas comprenden formulaciones orales o parenterales de al menos un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, con excipientes o disolventes adecuados. Para tratar los trastornos comentados anteriormente, la dosificación diaria de un compuesto de fórmula (I) será de entre 0,1 y 40 mg/kg, dependiendo del tipo y de la gravedad del trastorno que va a tratarse. Las formulaciones orales incluyen comprimidos y cápsulas con liberación inmediata, en las que se añaden agentes dispersantes y disgregantes adecuados al principio activo, tales como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, óxido de magnesio, talco, lactosa, hidroximetilcelulosa y/o carboximetilcelulosa. Los comprimidos y cápsulas se preparan mediante técnicas convencionales tales como mezclado, granulación y compresión o llenado de cápsulas. Las formulaciones parenterales comprenden ampollas o jeringas precargadas. En las formulaciones parenterales, el compuesto de fórmula (I) se disuelve en disolución de dextrosa o solución salina acuosa, en las formulaciones para administración intramuscular el producto de fórmula (I) se administra como emulsión oleosa.

Preparación de los compuestos de la invención

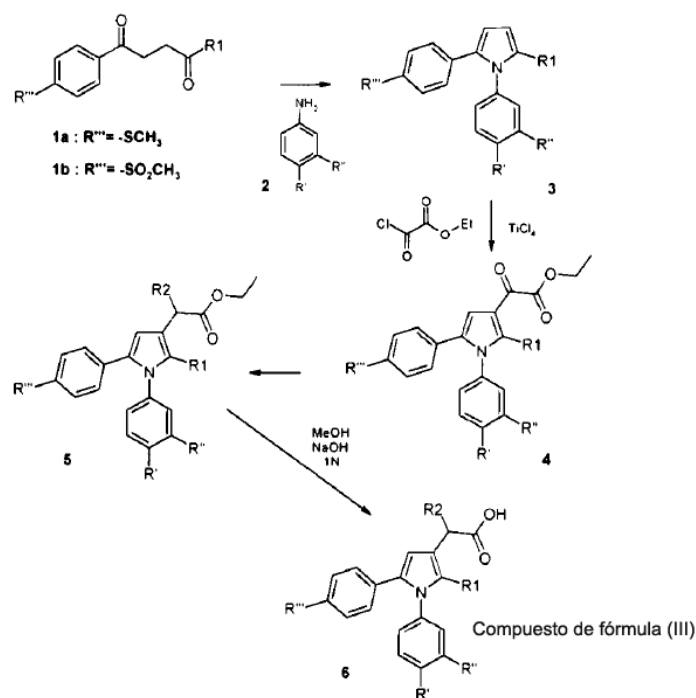
Los compuestos de fórmula (I) se preparan partiendo de los correspondientes ácidos de fórmula (III) (esquema 1). Los compuestos de fórmula (III) se preparan de manera similar a la descrita anteriormente (J. Med. Chem., 2005, 48, 3428; documento WO2008/014821), tal como se muestra en el esquema 1.



Compuesto de fórmula (III)

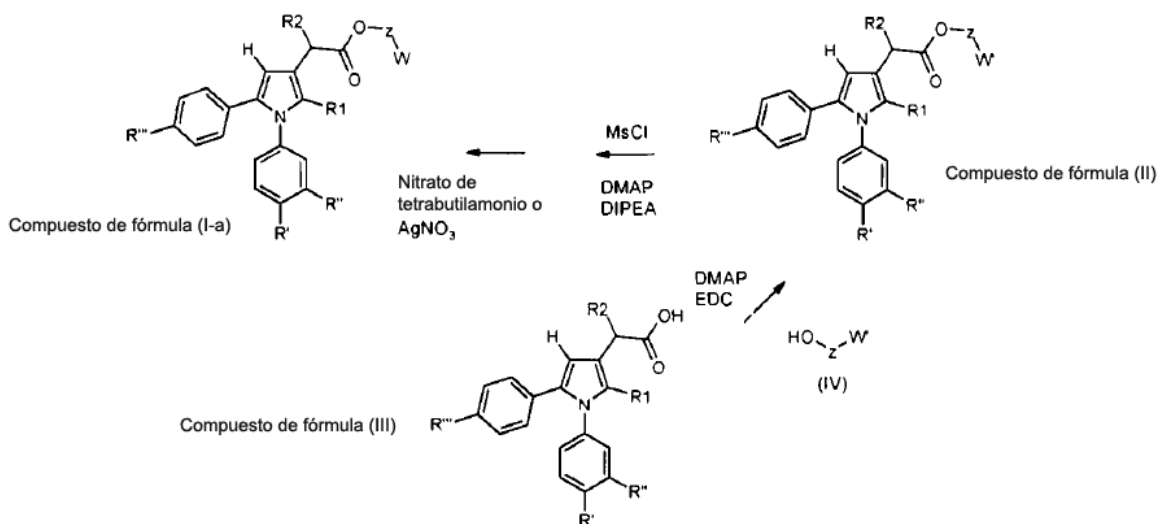
en la que los sustituyentes R', R'', R''', R1 y R2 tienen los mismos significados que se asignaron a los compuestos de fórmula (I).

Esquema 1:



- Se oxidan 1-[4-(metiltio)fenil]-1,4-pentanodionas (1a), obtenidas según la reacción de Stetter como se notificó anteriormente (en particular: 1-[4-(metiltio)fenil]-5-metil-1,4-pentanodiona, NR: 189501-33-5; 1-[4-(metiltio)fenil]-5-trifluorometil-1,4-pentanodiona, 1a, R¹ = -CF₃, se obtiene tal como se describe en J. Med. Chem. 33(1), 21, 1990; 1-[4-(metiltio)fenil]-5-metiloximetil-1,4-pentanodiona, (1a), R¹ = -CH₂OCH₃, se obtiene tal como se describe en Chemische Berichte, 1981, 114(2), 581-96; 1-[4-(metiltio)fenil]-5-benciloximetil-1,4-pentanodiona, 1a en la que R¹ = -CH₂OCH₂PH se obtiene de manera similar, para dar 1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,4-pentanodionas (1b) mediante tratamiento con Oxone (peroximonosulfato de potasio) en disolución acuosa alcohólica. Se ciclan las 1-[4-metilsulfonilfenil]-1,4-pentanodionas (1b) resultantes ciclan con las anilinas apropiadas (2) para dar diarilpirroles (3), que se hacen reaccionar con cloruro de etoxalilo en presencia de TiCl₄ para dar los glioxilatos (4). Estos pueden reducirse mediante trietilsilano/ácido trifluoroacético para dar los correspondientes acetatos (5) (R² = H), mediante NaCNBH₃/ZnX₂ para dar los α-oxiacetatos (5) (R² = -OH o -OCH₃) (Biorg. & Med. Chem., 2008, 16, 8072) o para formar los correspondientes derivados α-aminoacéticos (5) [(R² = -NHR₃)] mediante aminación reductora o mediante reducción de la correspondiente oxima tal como se describe a continuación. Los derivados α-aminoacéticos pueden protegerse opcionalmente en el nitrógeno con grupos tales como: trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Cbz). Los ésteres (5) (esquema 1) en los que R³ es un grupo sulfonamida se preparan a partir de los ésteres (5) en los que R³ es un grupo metanosulfónico, mediante tratamiento con LDA/CH₂ISiMe₃, seguido por transposición con ácido sulfínico y transformación a derivados de sulfonamida mediante la reacción con ácido O-hidroxilaminosulfónico, de manera similar a la descrita (J. Med. Chem. 2000, 43, 3168-3185). Los ácidos (6), compuestos de fórmula (III), se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres (5). Se conocen los siguientes ácidos [1-aryl-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acéticos (6) (R² = -H): 6a, arilo = fenilo, NR:853055-09-1; 6b, arilo = 4-metilfenilo NR:853055-10-4; 6c, arilo = 4-metoxifenilo, NR:1201902-75-1; 6d, arilo = 3-fluorofenilo, NR:1201902-73-9; 6e, arilo = 3,4-difluorofenilo, NR:1201902-74-0; 6f, arilo = 4-trifluorometilfenilo, NR:853055-11-5. Se conocen los siguientes ésteres etílicos (5), 2-hidroxi-3-[1-aryl-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol]acetatos de etilo (R² = -OH): (5q), arilo = fenilo, enantiómero S NR:1005451-82-0, enantiómero R NR:1005451-83-1; (5r), arilo = 3-fluorofenilo, enantiómero S NR:1005451-86-4, enantiómero R NR:1005451-87-5; (5s), arilo = 4-metoxifenilo, enantiómero S NR: 1005451-90-0, enantiómero R NR:1005451-85-3.
- Cuando en un compuesto de fórmula (III) R² = -OH, este hidroxilo se protege opcionalmente como bencil éter o siliil éter, compatibles con los otros grupos protectores presentes en el compuesto de fórmula (II) tal como se comenta más adelante en el presente documento. Se obtiene un compuesto de fórmula (I-a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) (esquema 2) con cloruro de metanosulfonilo (MsCl) en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y diisopropiletilamina (DIPEA), en diclorometano (DCM), el mesilato así obtenido se trata con nitrato de tetrabutilamonio o con nitrato de plata para dar el correspondiente nitroéster de fórmula (I-a). Se obtiene el compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con el diol apropiado de fórmula (IV) (esquema 2), en presencia de un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). El diol de fórmula (IV) se protege opcionalmente en uno de los grupos hidroxilo, grupos protectores adecuados son: trimetilsilil éter (TMS), *tert*-butildimetilsilil éter (TBDMS) y bencil éter. En el caso en que un compuesto de fórmula (III) se condensa con un diol protegido, una etapa de desprotección dará el compuesto de fórmula (II) como en el siguiente ejemplo.

Esquema 2:

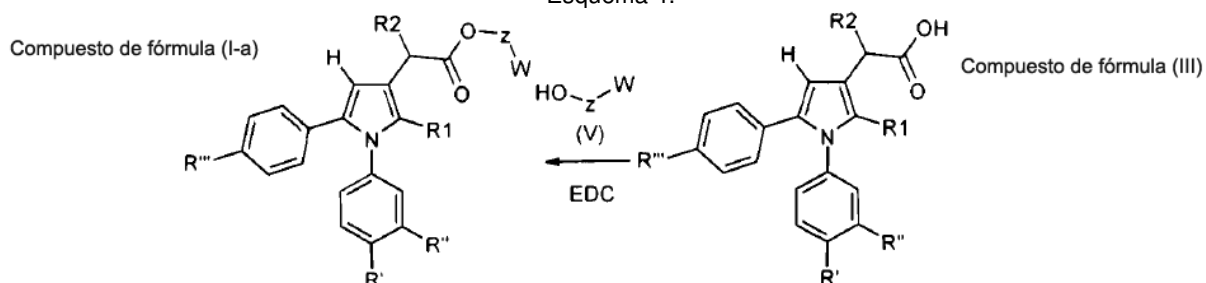


5

Donde los sustituyentes tienen los mismos significados asignados anteriormente a los compuestos de fórmula (I), Z tiene los significados asignados a los compuestos (I-a) y W' es una cadena alifática saturada, con de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, sustituida con uno o dos grupos hidroxilo (-OH), libre o protegida tal como se describió anteriormente. Alternativamente, se obtiene un compuesto de fórmula (I-a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) (esquema 4) con un nitroalcohol de fórmula (V), en presencia de un agente de condensación tal como EDC y DMAP, en un disolvente tal como por ejemplo DCM.

10

Esquema 4:

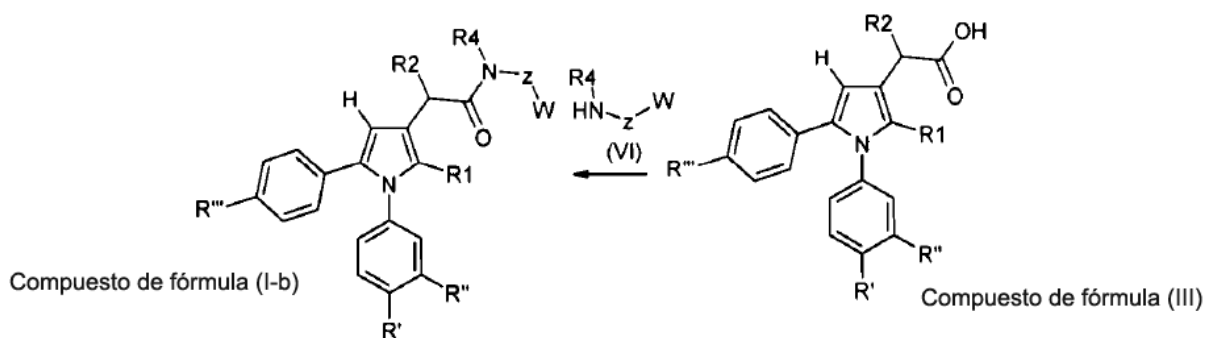


15

Donde los sustituyentes tienen los mismos significados asignados anteriormente a los compuestos de fórmula (I-a). Se prepara un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el diol apropiado con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico, o mediante la reacción del haluro de hidroxialquilo apropiado con tetrabutilamonio o nitrato de plata como en el siguiente ejemplo. Se prepara un compuesto de fórmula (I-b) haciendo reaccionar un ácido de fórmula (III) con una amina de fórmula (VI) (esquema 5) en presencia de EDC, hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente tal como por ejemplo DCM o THF. Alternativamente, se prepara un compuesto de fórmula (I-b) mediante la activación de un compuesto de fórmula (III) a través de un anhídrido mixto, por ejemplo mediante la reacción con cloro-formiato de isobutilo en presencia de N-metilmorfolino y entonces reacción con una amina de fórmula (VI).

25

Esquema 5:



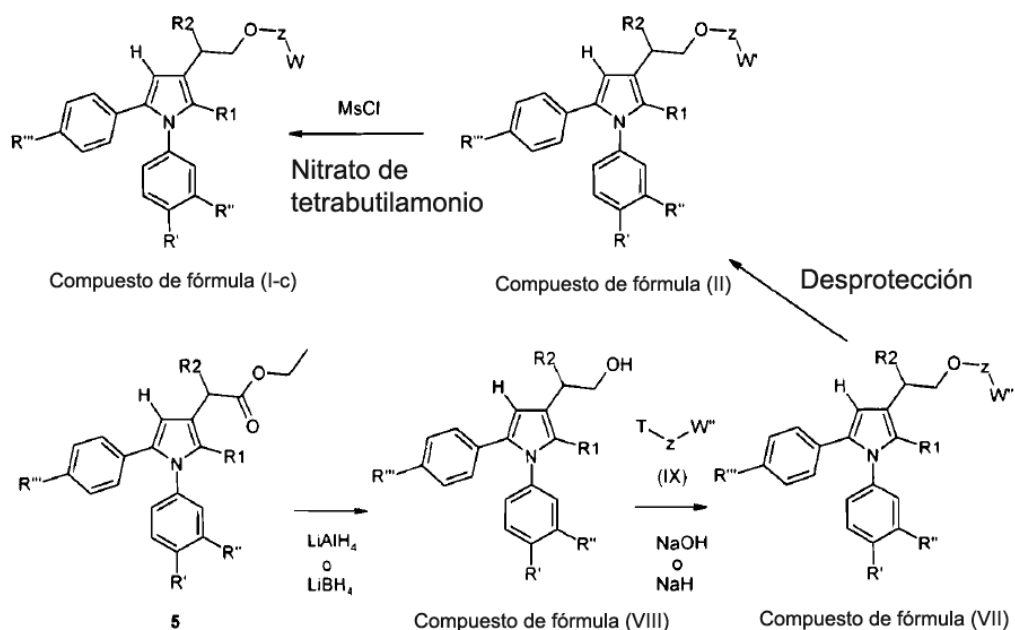
Donde los sustituyentes tienen los mismos significados asignados anteriormente a los compuestos de fórmula (I-b), y R_4 es hidrógeno (-H) o R_3 , donde R_3 tiene los mismos significados que se asignaron a los compuestos de fórmula (I).
 5 Se preparan los compuestos de fórmula (VI) tal como se describe (Chemistry of Natural Compounds, 44(1), 67, 2008). Se conocen los siguientes compuestos de fórmula (VI): nitrato de 2-nitroxiethylamina, NR: 4665-58-1; nitrato de 3-(nitroxipropil)amina, NR: 65141-52-8; 4-(nitroxibutil)amina, NR: 2153-95-9. Se prepara un compuesto de fórmula (I-b) en la que Z es un grupo $-\text{[CH(COOH)]-}$ mediante condensación de un ácido de fórmula (III) con el α -amino-nitroxiaácido de fórmula (VI) apropiado, en la que Z es un grupo $-\text{[CH(COOH)]-}$, en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o EDC y trietilamina en THF o DCM.
 10

Alternativamente, se prepara un compuesto de fórmula (I-b) mediante la activación de un compuesto de fórmula (III) a través de un anhídrido mixto, por ejemplo mediante la reacción con cloro-formiato de isobutilo en presencia de N-metilmorfolina, y entonces reacción con el α -amino-nitroxiaácido de fórmula (VI). El carboxilato presente en el compuesto de fórmula (VI) se protege opcionalmente como: éster bencílico, éster trimetilsilílico o éster trimetilsililetoximetílico (SEM), pudiendo eliminarse este último selectivamente con MgBr_2 (Tetrahedron Lett., 1997, 38 (23), 4025).
 15

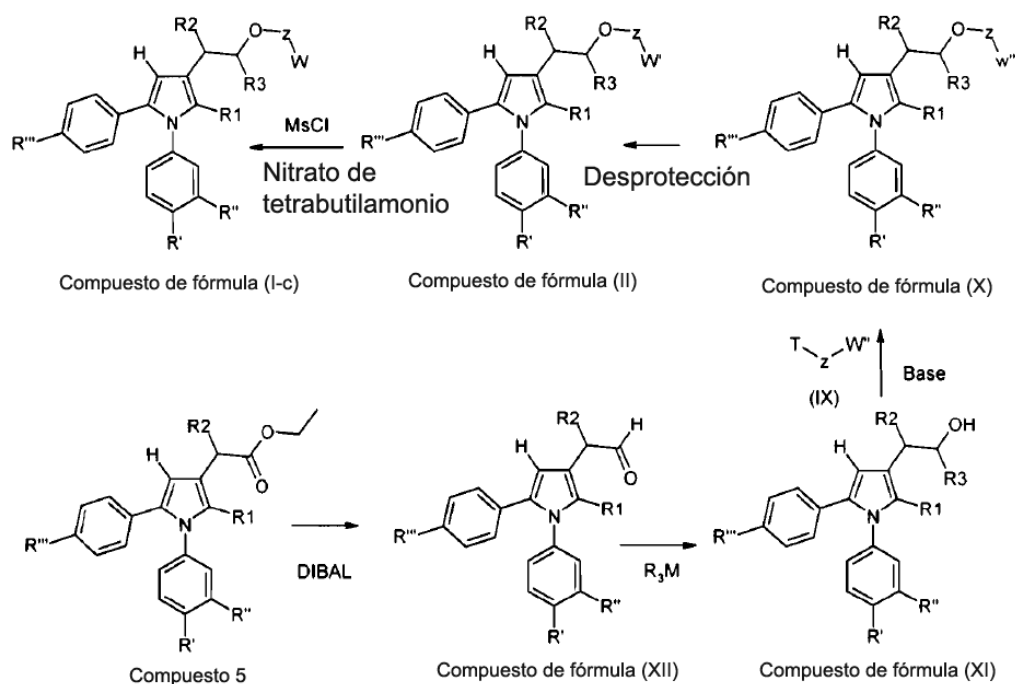
Se conoce el ácido 2-amino-3-nitroxipropanoico: NR 927834-22-8. Se prepara un compuesto de fórmula (I-c), cuando $R_3 = -\text{H}$, a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante la reacción con cloruro de mesilo y tetrabutilamonio o nitrato de plata tal como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (II) se prepara en este caso mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (VII) (esquema 6); en la que W' representa una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, sustituida con uno o dos hidroxilos, W'' tiene los mismos significados que W' excepto que los grupos hidroxilo presentes están protegidos como se comentó anteriormente y los otros sustituyentes tienen los mismos significados asignados anteriormente a los compuestos de fórmula (I-c). El sustituyente T en los compuestos de fórmula (IX) es cloro, bromo, yodo o mesilato. En un compuesto de fórmula (VII), el grupo protector se selecciona de los grupos protectores descritos anteriormente para los compuestos de fórmula (IV) y el grupo 2-tetrahidropiraniilo. El compuesto de fórmula (VII) se obtiene mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (VIII), con un haluro de alquilo de fórmula (IX) apropiado. Se preparan los compuestos de fórmula (VIII) mediante reducción de los ésteres 5 (esquema 2) tal como se describió anteriormente (J. Med. Chem. 2008, 51, 4476). Se lleva a cabo la alquilación de un compuesto de fórmula (VII) según métodos conocidos. Se prepara un compuesto de fórmula (I-c) en la que R_3 es alquilo a partir de un compuesto de fórmula (II) tal como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (X) (esquema 7), obtenido mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula (XI) se preparan mediante la adición de un compuesto organometálico (R_3M) a un aldehído de fórmula (XII) obtenido mediante la reducción de un éster 5 con hidruro de diisobutil-aluminio (esquema 2).
 20
 25
 30
 35

Esquema 6:

40



Esquema 7:



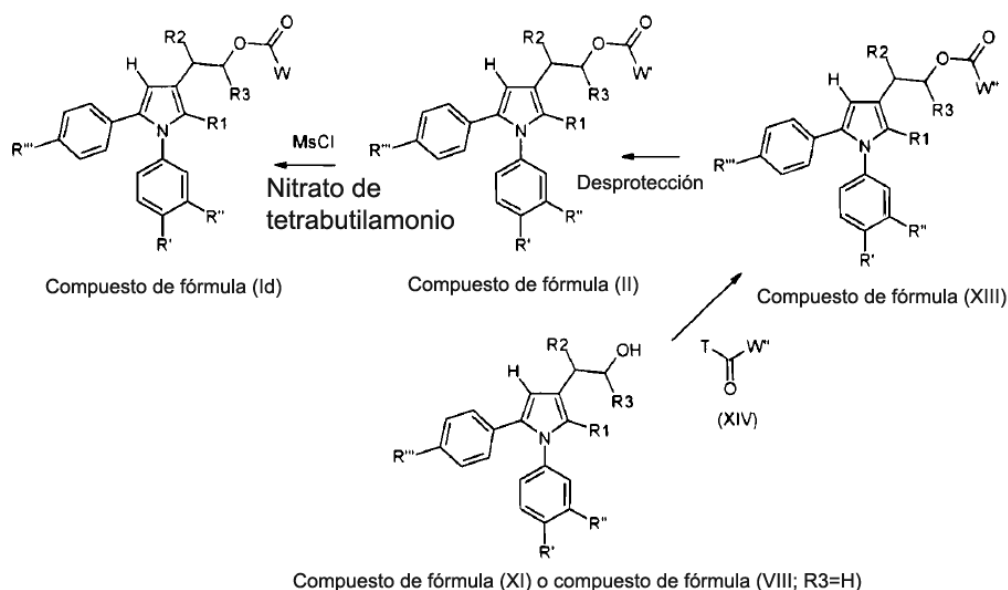
5

Donde los significados de los sustituyentes son como se describieron para el esquema 6. Se prepara un compuesto de fórmula (I-d) a partir de un compuesto de fórmula (II) (esquema 8), de manera similar a la descrita para la preparación de los compuestos de fórmula (I-a). Se prepara el compuesto de fórmula (II) mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (XIII), obtenido haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (VIII) (esquema 6) o de fórmula (XI) (esquema 7) dependiendo del significado de R₃ en el compuesto de fórmula (I-d).

10

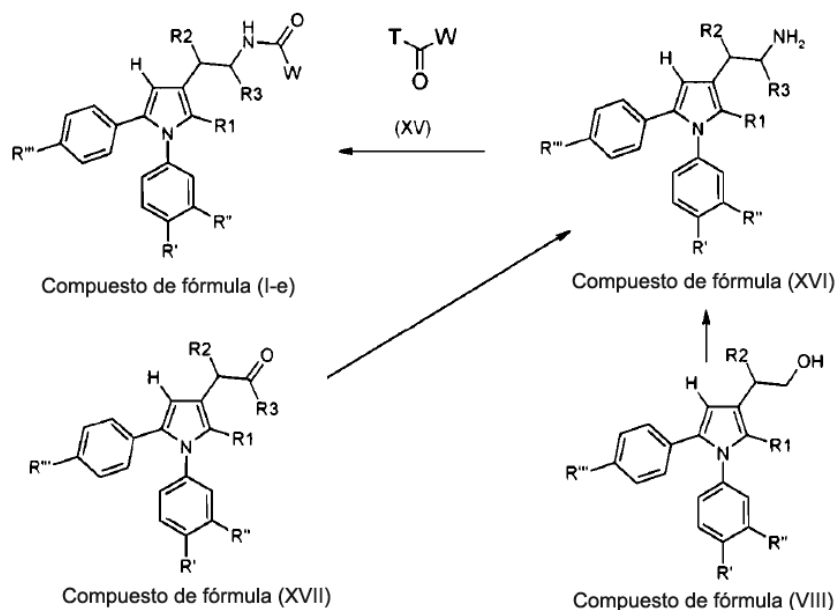
Esquema 8:

15



Donde los sustituyentes tienen los significados comentados anteriormente y T puede ser -OH, -Cl, -Br. Los compuestos de fórmula (XIV) son hidroxiácidos opcionalmente protegidos en el/los hidroxilo(s) o haluros de acilo (T = -Cl, -Br) de dichos de hidroxiácidos protegidos. La reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XI) o (VIII), cuando T = -OH, se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación tal como EDC o carbonildiimidazol. Cuando T es un halógeno, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo: piridina, trietilamina, n-metilmorfolina). Alternativamente, se prepara un compuesto de fórmula (I-d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o (VIII) con el nitroxiácido (XV) apropiado en presencia de un agente de condensación tal como EDC o carbonildiimidazol. Se conocen los siguientes nitroxiácidos: ácido 2-(nitroxiacético), ácido 3-(nitrooxi)propanoico y se preparan tal como se describe (J. Org. Chem., 1956, 21, 367). Se prepara un compuesto de fórmula (I-e) haciendo reaccionar un nitroxiácido (XV) con un compuesto de fórmula (XVI) (esquema 9), llevándose a cabo dicha reacción en presencia de un agente de condensación tal como por ejemplo EDC. Dependiendo del significado de R₃, el compuesto de fórmula (XVI) puede obtenerse: si R₃ = -H, a partir de un compuesto de fórmula (VIII) tal como se describe en el documento WO2008014821, si R₃ es un alquilo el compuesto de fórmula (XVI) se obtiene mediante aminación reductora del compuesto de fórmula (XVII) o mediante transformación de esta cetona para dar la correspondiente oxima y posterior reducción. El compuesto de fórmula (XVII) se obtiene mediante oxidación de un compuesto de fórmula (XI) (esquema 8). La reacción de oxidación se lleva a cabo según técnicas conocidas, tales como oxidación de Swern o de Moffat, o usando clorocromato de piridinio.

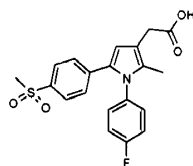
Esquema 9:



Ejemplos de preparación de los compuestos de la invención

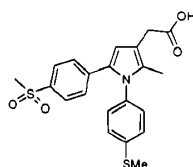
5 Ejemplos representativos de preparaciones de compuestos de fórmula (III) se presentan a continuación:

Ácido 2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acético (6g)



10 Obtenido mediante hidrólisis (NaOH ac. al 10%, EtOH, 40°C, 3 h, rendimiento del 98%) del correspondiente éster etílico. ¹H-RMN 300 MHz, DMSO-d₆: δ 2,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 6H), 7,68 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 11,20 (s, 1H). EM (ES): 388,3 (M+1); p.f.: 195-197°C. El éster etílico se obtiene mediante reducción del correspondiente glicolato (4, esquema 2), mediante la reacción con trietilsilano en ácido trifluoroacético (rendimiento del 89%) ¹H-RMN 300 MHz, DMSO-d₆: δ 1,30 (t, J = 15,00 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,20 (q, J = 15,00 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,09-7,27 (m, 6H), 7,68 (t, J = 6,00 Hz, 2H). EM (ES): 416,9 (M+1). El glicolato (¹H-RMN, DMSO-d₆: δ 1,31 (t, J = 12,00 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,36 (q, J = 21,00 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,28-7,47 (m, 6H), 7,75 (d, J = 9,00 Hz, 2H); EM (ES): 430,9 (M+1) se obtiene mediante acilación con cloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-etoxalilo, en DCM, a 0°C, en presencia de TiCl₄ (rendimiento del 92%), de manera similar a la descrita en el documento WO2008014821.

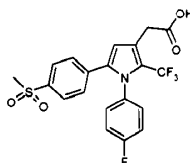
Ácido 2-[1-(4-tiometilfenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acético (6h)



25 Obtenido mediante hidrólisis (NaOH ac. al 10%, EtOH, 40°C, 3 h, rendimiento del 98%) del correspondiente éster etílico. ¹H-RMN 400 MHz, CDCl₃: δ 2,09 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,08-7,20 (m, 6H), 7,71 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 11,40 (s, 1H). p.f.: 180°C. El éster etílico se obtiene mediante reducción del correspondiente glicolato (4, esquema 2), mediante la reacción con trietilsilano en ácido trifluoroacético (rendimiento del 89%); ¹H-RMN 400 MHz, CDCl₃: δ 1,32 (t, J = 15,00 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,21 (q, J = 15,00 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,09-7,29 (m, 6H), 7,70 (t, J = 6,00 Hz, 2H). El glicolato se obtiene mediante acilación con cloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-etoxalilo, en DCM, a 0°C, en presencia de TiCl₄ (rendimiento del 91%), de manera similar a la descrita en el documento WO2008014821. (¹H-RMN, CDCl₃: δ 1,31 (t, J = 12,00 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,36 (q, J = 21,00 Hz, 2H), 7,02 (s,

1H), 7,28-7,47 (m, 6H), 7,75 (d, J = 9,00 Hz, 2H))

Ácido 2-[1-(4-fluorofenil)-2-trifluorometil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acético (6i)



5

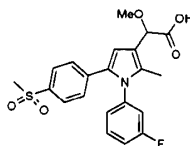
Obtenido mediante hidrólisis del correspondiente éster etílico, a rendimiento del 68%. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,21 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,38-7,39 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,32 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,39 (s, 1H). CLEM: 442 (M+1). El éster etílico se obtiene a partir del correspondiente glicoxilato mediante reducción con trietilsilano en ácido trifluoroacético (rendimiento del 47%). El glicoxilato se obtiene mediante acilación con cloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-trifluorometil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-etoxalilo, a un rendimiento del 32%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (t, J = 7,16 Hz, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,25 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,02-7,04 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,12 Hz, 2H), CLEM: 484 (M+1). El pirrol 3 (esquema 2) se obtiene mediante ciclación de 1-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-1,4-pentanodiona con 4-fluoroanilina, en tolueno a reflujo (6h) con catálisis de ácido *p*-toluenosulfónico (rendimiento del 60%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,21 (s, 3H), 6,73 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 7,31-7,31 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,46-7,47 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,48 Hz, 2H). CLEM: 384 (M+1). La 1-(4-metilsulfonilfenil)-5-trifluorometil-1,4-pentanodiona se obtiene mediante oxidación del correspondiente metilíto éter con Oxone (¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (s, 3H), 3,15 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,72 Hz, 2H)), obtenido mediante la reacción (NaH, DMF, 0°C, 2 h luego 12 h a TA, rendimiento del 70%) de trifluoroacetoacetato de etilo con 4'-metilíto-2-bromoacetofenona seguido por descarboxilación (LiCl, DMF, 140°C, 1 h, rendimiento del 40%).

10

15

20

Ácido (R,S)-2-metoxilo-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acético (61)



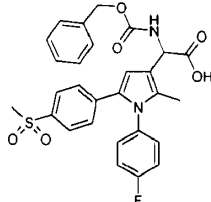
25

Obtenido mediante hidrólisis del correspondiente éster etílico. El éster etílico se obtiene a partir del correspondiente éster glicoxílico (4, esquema 1). El éster glicoxílico (0,46 mmol) en CH₂Cl₂ se trata con ZnI₂ (0,217 mmol), y después de 5 min se añade NaBH₃CN (0,108 mmol). Entonces se agita a TA durante 2 h, entonces se añade metanol, se agita durante 30 min más y se filtra sobre Celite. Se añade al filtrado NH₄Cl al 10% en 25 ml de HCl 6 N. Se extrae con CH₂Cl₂, se lavan las fracciones orgánicas combinadas con H₂O y entonces se secan y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc 1:1), p.f. 130°C, rendimiento del 54%. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,72-7,66 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,55-6,57 (s, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 3,43-3,45 (s, 3H) 3,00-2,96 (s, 3H), 2,12-2,16 (s, 3H), 1,28-1,58 (m, 3H).

30

35

Ácido (R,S)-N-benciloxycarbonil-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acético (6m)



40

45

50

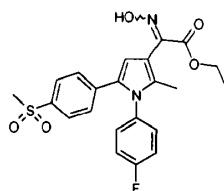
Se trata una disolución de (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de etilo (5 g, 11,6 mmol) en DCM (75 ml) con bencilcloroformiato (1,98 g, 11,6 mmol) a 0°C y se agita durante 15-20 min. Se permite volver a TA y se agita durante 5 h, se lava con H₂O, se seca y se concentra, obteniendo el éster, que se purifica mediante cromatografía (sílice, EtOAc/hexano (1:20)). Se obtienen 2 g de aceite (31%). ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆, δ 1,17 (t, J = 4,00 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,16 (q, J = 4,00 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,18 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,30-7,37 (m, 9H), 7,70 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,00 Hz, 1H), EM: 565 (M+H). Se trata el éster (2 g, 0,35 mmol) en EtOH (20 ml) con NaOH (0,24 g, 0,6 mmol) en 3 ml de H₂O. Se agita a TA durante 16 h, se diluye con H₂O, se ajusta el pH hasta 1-2 con HCl 1 N y se extrae con acetato. Se lavan los extractos con H₂O, se secan y se concentran, y se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, EtOAc/hexano (1:20)), obteniendo 1,8 g (95%). ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆, ppm: 2,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,11 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,30-7,38 (m, 9H), 7,71 (d, J = 8,00 Hz, 2H),

7,87 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 12,88 (s, 1H), CLEM: 537 (M+H).

(R,S)-[2-Amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-acetato de etilo

- 5 Se disuelve 2-hidroxi-imino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-acetato de etilo, 20 g, en etanol (100 ml) y ácido fórmico (100 ml), a 0°C, se añaden polvos de Zn (16,4 g) en 1 h. Se permite volver a TA y se agita durante 20 h. Se filtran las sales y se concentra el filtrado, se disuelve el residuo en H₂O, se hace básico con sosa hasta pH 10, y se extrae con DCM. Se seca y se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, MeOH/DCM (1:20) para dar el compuesto deseado (10 g). ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆, ppm: 1,18 (t, J = 4,00 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,04-4,15 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,30-0,00 (m, 4H), 7,73 (d, J = 40,00 Hz, 2H).

2-Hidroxi-imino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-acetato de etilo



- 15 Se añade clorhidrato de hidroxilamina (6,1 g, 8,74 mmol) y NaOAc (12 g, 0,15 mol) a [1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-glioxilato de etilo (25 g, 5,8 mmol) en EtOH (200 ml) y dioxano (100 ml), se calienta a 90°C durante 40 h, se concentra y se distribuye el residuo entre acetato (500 ml) y H₂O (300 ml), se lava la fase orgánica con H₂O, se seca y se concentra para dar la oxima (20 g, 77,5%). ¹H-RMN 300 MHz, DMSO-d₆, ppm: 1,18 (t, J = 9,00 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,04-4,18 (m, 2H), 5,09 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,30-0,00 (m, 4H), 7,73 (d, J = 21,00 Hz, 2H) EM: 445 (M+H).

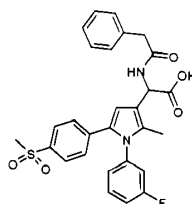
Ácido (+)-N-benciloxycarbonil-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-acético [(+)-6m]

- 25 Se separan los enantiómeros de los aminoácidos mediante HPLC preparativa sobre una fase estacionaria quiral, columna: Chiralcel OJ-H 9250X 4,6 mm, fase móvil: CF₃COOH al 0,1% en hexano/etanol (70:30), flujo: 1,0 ml/min. El isómero (+) se eluye en primer lugar, Tr: aproximadamente 24 min, [α]_D²⁵: +78,74° (c = 1,0 en CHCl₃, exceso enantiomérico: >99,2% (HPLC)); pureza (HPLC): >97,9%, columna: YMC Pack pro C18 (250x4,6; 5 μm), eluyente NH₄OAc 10 mM en H₂O (UN)/acetronitrilo (B), t = 0, B = 30%, t = 15 min B = 100%, t = 20 min B = 100%.

Ácido (-)-N-benciloxycarbonil-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]]-acético [(-)-6m]

- 35 Obtenido tal como se describió anteriormente, eluido en segundo lugar, Tr: aproximadamente 30 min. [α]_D²⁵: -81,35° (C = 1,0 en CHCl₃, exceso enantiomérico >99,3%), HPLC pureza: >93%.

Ácido (R,S)-N-(benciloxycarbonil)-2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acético (6n)



- 40 Obtenido de manera similar a la descrita para 6m, rendimiento del 95%, p.f. 127°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12,88 (s, 1H) 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,35 (m, 9H), 7,18 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

45 (R,S)-N-(Benciloxycarbonil)-2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de etilo:

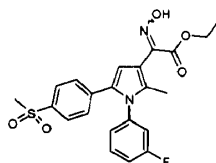
Obtenido de manera similar a 6m, rendimiento del 31%, p.f. 95°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8,06 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (m, 9H), 7,16 (d, 2H), 5,18 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

50 (R,S)-2-Amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de etilo:

Obtenido de manera similar a 6m, rendimiento del 47%, p.f. 110°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7,73 (d, 2H)

7,32 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

(R,S)-2-[1-(3-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-2-(hidroxilamino)iliden-acetato de etilo

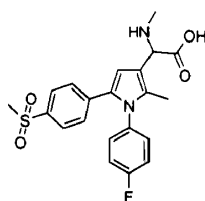


5

Obtenido de manera similar a 6m, rendimiento del 77,5%, p.f. 101°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7,73, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

10

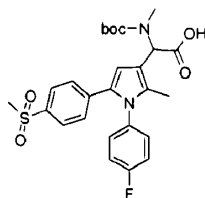
Ácido (R,S)-N-metil-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acético (6o)



15 Se agita el derivado protegido con BOC descrito más adelante en el presente documento (800 mg, 0,15 mmol) en EtOH (10 ml) a TA con HCl 6 N (10 ml). Se concentra, se lleva el residuo a EtOAc, obteniendo el producto deseado, a un rendimiento del 75%. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,75 (s, 3H), 2,34 (d, J = 4,00 Hz, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,97 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,74 (d, J = 11,20 Hz, 2H).

20 EM: 415,2 (M+H).

Ácido (R,S)-N-metil-N-*terc*-butoxicarbonil-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acético (6p)



25

Obtenido a partir del correspondiente N-metilaminoácido mediante tratamiento con BOC-anhídrido en MeOH a TA durante 20 h. El aminoácido se obtiene mediante hidrólisis con NaOH/EtOH de (R,S)-N-metil-N-trifluoroacetil-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de etilo obtenido mediante tratamiento de (R,S)-N-trifluoroacetil-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de etilo con NaH/CH₃I en THF (0°C, 2 h), rendimiento del 65%. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,22 (t, J = 8,00 Hz, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,24 (q, J = 8,00 Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

30

35 Ejemplos representativos de preparaciones de los compuestos de fórmula (I) y (II) se presentan a continuación:

Ejemplo 1: 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Se añade nitrato de tetrabutilamonio (0,9 mmol) a una disolución del mesilato descrito a continuación (0,3 mmol) en tolueno (5 ml), se calienta la disolución resultante a reflujo durante 1 h. Entonces se añaden H₂O y etil éter, se separan las fases, se lava la fase orgánica con NaCl s.s. y después con H₂O. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc), p.f. 124-126°C, rendimiento del 69%. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃ δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,37-4,42 (m, 2H), 4,67-4,70 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 481 (M+Na⁺).

45

2-[1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 2-(metilsulfonilo)etilo

Se añaden DMAP (0,03 mmol) y diisopropiletilamina (DPEA) (0,5 mmol) a una disolución de 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 2-hidroxietilo en DCM (10 ml), a 0°C, se añade MsCl (0,6 mmol) y se agita

durante 3 h, a TA. Entonces se añade H₂O (5 ml) y se agita durante 1 h, se separan las fases y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ y después con H₂O. Se seca y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice; hexano/EtOAc). Aceite, rendimiento del 76%. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2,05 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 4,13-4,33 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 515 (M+Na⁺).

Ejemplo 1-II: 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de 2-hidroxietilo

Se añaden etanodiol (0,9 mmol) y DMAP (0,3 mmol) a una disolución de ácido 6a (0,3 mmol) en DCM (15 ml). Después de 5 minutos, se añade una disolución de EDC (0,6 mmol) en DCM (5 ml). Se agita durante 3 horas a TA, entonces se lava con NaCl s.s. y con H₂O. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc), rendimiento del 60%, p.f. 121-123°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,82 (s a, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 436 (M+Na⁺).

Ejemplo 2: 2-[(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-il)]acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Preparado a partir del mesilato descrito a continuación de manera similar al ejemplo 1, rendimiento del 61%, p.f. 110-112°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2,03 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,67-4,69 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,06-7,15 (m, 6H), 7,64 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 499 (M+Na⁺).

2-[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de 2-(metilsulfonilo)etilo

Preparado de manera similar al ejemplo 1, aceite, (rendimiento del 80%). ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 4,08-4,25 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 6H), 7,61 (d, 2H, J = 8,2). EM-ESI: m/z 533 (M+Na⁺).

Ejemplo 2-II: [2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]acetato de 2-hidroxietilo

Preparado a partir de ácido 6g de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 64%, p.f. 129-131°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 2,01 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s a, 1H), 4,10-4,28 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 6H), 7,68 (d, 2H, J = 8,3). EM-ESI: m/z 454 (M+Na⁺).

Ejemplo 3: 2-[(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Obtenido a partir de ácido 6d y 2-nitroxi-etanol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 90%, p.f. 130°C. FT-IR cm⁻¹: 1738 (ν C-O), 1280 (ν_{as}C-O-C), 1144 (ν_sC-O-C), 1625 (ν_{as}O-NO₂), 843 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 3-II: 2-[(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-il)]acetato de 2-(hidroxi)etilo

Obtenido a partir de 6d y etanodiol de manera similar al ejemplo 8-II, rendimiento del 66%, p.f. 115°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s ancho, 1H).

Ejemplo 4: [1-(4-metoxilo-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Obtenido a partir de 6c y 2-nitroxi-etanol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 40%, p.f. 122°C. FT-IR cm⁻¹: 1738 (ν C-O), 1280 (ν_{as}C-O-C), 1144 (ν_sC-O-C), 1625 (ν_{as}O-NO₂), 843 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (CDCl₃) 7,70 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,60 (d, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,00 (s, 3H)

Ejemplo 4-II: [1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo

Obtenido a partir de 6c de manera similar al ejemplo 8-II, rendimiento del 53%, p.f. 105°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,40 (s ancho, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 5: [1-(4-metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de 2-(nitroxi)etilo

Obtenido a partir del correspondiente mesilato de manera similar al ejemplo 1, rendimiento del 70%, p.f. 123°C, FT-IR cm⁻¹: 1738 (ν C-O), 1280 (ν_{as}C-O-C), 1144 (ν_sC-O-C), 1625 (ν_{as}O-NO₂), 843 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (CDCl₃) 7,80 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,88 (d, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,00 (s, 3H)

Ejemplo 5-II: [1-(4-metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 2-hidroxietilo

Preparado a partir de ácido 6h y etanodiol, de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 65%, p.f. 116-118°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06-2,15 (m, 5H), 2,97 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 6,0), 4,52 (t, 2H, J = 6,4), 6,49 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,5). EM-ESI: m/z 495 (M+Na⁺).

Ejemplo 6: [2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]acetato de 3-(nitrooxi)-propilo

Preparado de manera similar al ejemplo 1, rendimiento del 65%, p.f. 116-118°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 2,06-2,15 (m, 5H), 2,97 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 6,0), 4,52 (t, 2H, J = 6,4), 6,49 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,5). EM-ESI: m/z 495 (M+Na⁺).

Ejemplo 6-II: 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 3-hidroxipropilo

Preparado a partir de 6a y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 55%, p.f. 108-110°C. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 1,83 (s a, 1H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,65-3,73 (m, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 6,2), 6,50 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,4). EM-ESI: m/z 450 (M+Na⁺).

Ejemplo 7: 2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 3-(nitrooxi)propilo

Preparado de manera similar al ejemplo 1, rendimiento del 69%, p.f. 126-128°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 2,00-2,13 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 6,0), 4,51 (t, 2H, J = 6,4), 6,47 (s, 1H), 7,06-7,15 (m, 6H), 7,64 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 491 (M+H⁺).

2-[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 3-(metilsulfoniloxi)propilo

Aceite, rendimiento del 75%. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,82-1,92 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 6,2), 6,53 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 6H), 7,62 (d, 2H, J = 8,4). EM-ESI: m/z 547 (M+Na⁺).

Ejemplo 7-II: 2-[(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)]acetato de 3-hidroxipropilo

Preparado a partir de 6g y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 65%, p.f. 112-115°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 1,80 (s a, 1H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,64-3,71 (m, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 6,2), 6,50 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 6H), 7,62 (d, 2H, J = 8,0). EM-ESI: m/z 468 (M+Na⁺).

Ejemplo 8: [1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitroxi)propilo

Se añaden 3-nitrooxi-propan-1-ol (0,0012 mol), DMAP (0,0048 mol) a ácido 6d (0,0012 mol) en DCM (3 ml) y se agita durante 5 minutos. Entonces se añade EDC (0,0024 mol) y se agita a TA durante 3,5 h. Se vierte en H₂O y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con HCl 2 N a pH 2, se neutraliza con NaHCO₃ s.s., y finalmente se lava con H₂O. Se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, cloroformo/hexano/EtOAc (3:4:1), rendimiento del 92%, p.f. 125°C, FT-IR cm⁻¹: 1742 (ν C-O), 1281 (ν_{as}C-O-C), 1150 (ν_sC-O-C), 1630 (ν_{as}O-NO₂), 870 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,10 (m, 5H). 3-Nitrooxi-propan-1-ol: 3-bromopropanol (1,4 mmol) se añade a AgNO₃ (5,7 mmol) en CH₃CN (8 ml), se agita durante 24 h a TA, se concentra el disolvente, se añade DCM (20 ml), se filtra sobre Celite, se seca el filtrado y se concentra. Se usa el aceite obtenido tal cual. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ 4,59 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,64 (s ancho, 1H). 3-Nitrooxi-propan-1-ol puede prepararse también a partir de 1,3-propanodiol (0,022 mol) disuelto en acetato de etilo (50 ml), añadiendo, a 0°C, HNO₃ al 65% (p/v) (0,016 mol, 1,55 ml), (CH₃CO)₂O (0,059 mol, 5,56 ml), AcOH glacial (0,097 mol, 5,56 ml). Se deja reaccionar a TA durante 20 h. Después se neutraliza con KOH acuoso al 20% y se extrae con DCM, se lava con H₂O y se seca, se concentra el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía de sílice, EtOAc/hexano (1:3).

Ejemplo 8-II: [1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-hidroxipropilo

Obtenido a partir de ácido 6d y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 60%, p.f. 110°C, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,50 (s ancho, 1H).

Ejemplo 9: [1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitroxi)propilo

Obtenido a partir de ácido 6c de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 52%, p.f. 115°C. FT-IR cm⁻¹: 1742 (ν C-O), 1281 (ν_{as}C-O-C), 1150 (ν_sC-O-C), 1630 (ν_{as}O-NO₂), 870 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, 2H),

7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Ejemplo 9-II: [1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-hidroxi-propilo

- 5 Obtenido a partir de ácido 6c y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 37%, p.f. 103°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,12 (m, 5H), 1,70 (s ancho, 1H).

- 10 Ejemplo 10: [1-(4-metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(nitroxi)propilo

Obtenido a partir de ácido 6h y 3-nitrooxi-propan-1-ol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 55%, p.f. 118°C. FT-IR cm⁻¹: 1737 (ν C-O), 1281 (ν_{as}C-O-C), 1142 (ν_sC-O-C), 1620 (ν_{as}O-NO₂), 844 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 10-II: [1-(4-metiltiofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de 3-(hidroxi)propilo

- 20 Obtenido a partir de 6h y 1,3-butanodiol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1-II, rendimiento del 55%, p.f. 108°C, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (s ancho, 1H).

Ejemplo 11: 2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(nitrooxi)butilo

- 25 Preparado de manera similar al ejemplo 1, rendimiento del 61%, p.f. 102-104°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,71-1,87 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 5,7), 4,46 (t, 2H, J = 6,0), 6,49 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 6H), 7,66 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 527 (M+Na⁺).

2-[1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(metanosulfonilo)butilo

- 30 Aceite, rendimiento del 80%. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,79-1,82 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 4,11-4,26 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 6H), 7,63 (d, 2H, J = 8,3). EM-ESI: m/z 560 (M+Na⁺).

Ejemplo 11-II: 2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(hidroxi)butilo

- 35 Preparado a partir de 6g y 1,4-butanodiol de manera similar al ejemplo 1-II, rendimiento del 66%, p.f. 149-151°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,57-1,65 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,62 (t, 2H, J = 6,0), 4,15 (t, 2H, J = 6,3), 6,45 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 6H), 7,60 (d, 2H, J = 8,6). EM-ESI: m/z 482 (M+Na⁺).

- 40 Ejemplo 12: 2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(nitrooxi)butilo

Obtenido a partir de 6d y 4-nitroxi-butanol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 72%, p.f. 114°C. FT-IR cm⁻¹: 1739 (νC-O), 1279 (ν_{as}C-O-C), 1141 (ν_sC-O-C), 1619 (ν_{as}O-NO₂), 840 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,68 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (m, 4H).

Ejemplo 12-II: 2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(nitrooxi)butilo

- 50 Obtenido a partir de 6d y 1,4-butanodiol de manera similar al ejemplo 8-II, rendimiento del 55%, p.f. 103°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 2,02 (s ancho, 1H).

Ejemplo 13: 2-[1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(nitrooxi)butilo

- 55 Obtenido a partir de 6c y 4-nitroxi-butanol de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 30%, p.f. 109°C. FT-IR cm⁻¹: 1739 (νC-O), 1279 (ν_{as}C-O-C), 1141 (ν_sC-O-C), 1619 (ν_{as}O-NO₂), 840 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,09 (m, 4H).

- 60 Ejemplo 13-II: 2-[1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de 4-(hidroxi)butilo

Obtenido a partir de 6c y 1,4-butanodiol, de manera similar al ejemplo 8-II, rendimiento del 42%, p.f. 105°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 2,00 (s ancho, 1H).

65

Ejemplo 14: 2-[1-(4-tiometilfenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de 4-(nitrooxi)butilo

Obtenido a partir de 6h y 4-nitroxi-butanol, de manera similar al ejemplo 8, rendimiento del 50%, p.f. 115°C. FT-IR cm^{-1} : 1739 (v C-O), 1279 ($\nu_{\text{as}}\text{C-O-C}$), 1141 ($\nu_{\text{s}}\text{C-O-C}$), 1619 ($\nu_{\text{as}}\text{O-NO}_2$), 840 ($\nu_{\text{s}}\text{O-NO}_2$). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,09 (m, 4H).

Ejemplo 14-II: 2-[1-(4-tiometilfenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de 4-(hidroxi)butilo

Obtenido a partir de 6h y 1,4-butanodiol, de manera similar al ejemplo 8-II, rendimiento del 40%, p.f. 115. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,82 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 2,08 (s ancho, 1H).

Ejemplo 15: (R,S)-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de 2,3-bis(nitrooxi)propilo

Se añaden 1,2-dinitrato de 3-hidroxiopropano (0,8 mmol), DMAP (0,3 mmol), a ácido 6a (0,3 mmol) en DCM (10 ml) y entonces se añade gota a gota EDC (0,5 mmol) en DCM (3 ml). Se agita a TA durante 2 horas, se lava con NaCl s.s. y con H_2O , se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc 1:1). Aceite, rendimiento del 54%. $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz, (CDCl_3) ppm: 2,05 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 5,47-5,49 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 4H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, $J = 8,3$). EM-ESI: m/z 556 ($\text{M}+\text{Na}^+$). 1,2-Dinitrato de 3-hidroxiopropano: se añade gota a gota NaOH (6,5 mmol), a 0°C, a acetato de 2,3-bis(nitrooxi)propilo (6,5 mmol) en 20 ml de etanol, se agita a 0°C durante 30 min, se vierte en hielo, se extrae con éter, se seca y se concentra. El aceite obtenido se usa tal cual. $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CD_3Cl): 3,90-3,98 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,85-5,04 (m, 2H), 5,52-5,59 (m, 1H). Acetato de 2,3-bis(nitrooxi)propilo: se añaden 4 ml de H_2SO_4 concentrado a -78°C a 2,5 ml de HNO_3 (90%), y se deja volver a 0°C. A -78°C, se añade acetato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (9,0 mmol) en DCM. Se agita durante 1 h a 0°C, y se vierte en hielo. Se lava la fase orgánica con NaHCO_3 s.s., se seca y se concentra. El aceite obtenido se usa tal cual. $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CD_3Cl): 2,21 (s, 3H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,82-5,01 (m, 2), 5,72 (m, 1H). Acetato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CD_3OD). 1,25 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,70-3,98 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,54 (m, 1H).

Ejemplo 15-II: (R,S)-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de 2,3-bis(hidroxi)propilo (VA483)

Se añade ácido bórico (1,5 mmol) a una disolución de 2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)acetato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (0,3 mmol) en 6 ml de borato de trimetilo, se agita durante 1 h a 90°C, se concentra y se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 . Se lava la fase orgánica primero con NaCl s.s. y después con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra el disolvente. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice, EtOAc). Aceite, rendimiento del 60%, $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CD_3Cl) δ (ppm): 2,04 (s, 3H), 2,58 (s a, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,47-3,98 (m, 5H), 4,17- 4,21 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 4H), 7,35-7,38 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,3$). EM-ESI: m/z 466 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2-(1-Fenil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-il)acetato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se añaden (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (0,9 mmol) y DMAP (0,3 mmol) a ácido 6a (0,3 mmol), en 15 ml de CH_2Cl_2 . Entonces se añade EDC (0,6 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 se agita durante 1,5 h a TA y después se lava con NaCl s.s. y después con H_2O . Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra el disolvente. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc 7:3). Aceite, rendimiento del 78%. $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 4,01-4,36 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, $J = 8,3$). EM-ESI: m/z 506 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 16: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Se añade Pd/C (0,198 g, 11,6 mmol) a una disolución de [2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetato de N-(benciloxicarbonil)-2-nitroxi etilo (1 mmol) en THF (20 ml), preparado a partir de 6m de manera similar al ejemplo 8, y se hidrogena durante 1,5 h. Entonces se filtra sobre Celite y se concentra la disolución. Se purifica el residuo mediante cromatografía (óxido de aluminio, hexano/EtOAc 1:1), rendimiento del 65%, p.f. 122°C. FT-IR cm^{-1} : 3322 (v N-H), 1621 (δ N-H), 1740 (v C-O), 1279 ($\nu_{\text{as}}\text{C-O-C}$), 1141 ($\nu_{\text{s}}\text{C-O-C}$), 1594 ($\nu_{\text{as}}\text{O-NO}_2$), 846 ($\nu_{\text{s}}\text{O-NO}_2$). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,58 (d, 2H), 5,40 (d, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

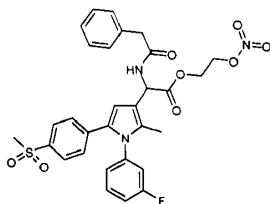
Ejemplo 16-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-pirrol-3-il]-acetato de 2-(hidroxi)etilo

Obtenido a partir de 6l y etilenglicol de manera similar al ejemplo 16, p.f. 102°C. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 7,69 (d, 2H), 7,35 (m, 6H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 17: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(nitrooxi)etilo

Preparado a partir de (R,S)-2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de N-(benciloxycarbonil)-2-nitroxi-etilo de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 70%, p.f. 120°C. FT-IR cm^{-1} : 3350 (v N-H), 1626 (δ N-H), 1744 (v C-O), 1279 (ν_{as} C-O-C), 1141 (ν_{s} C-O-C), 1594 (ν_{as} O-NO₂), 846 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,58 (d, 2H), 5,40 (d, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

10 (R,S)-2-Amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-acetato de N-(benciloxycarbonil)-2-(nitroxi)etilo



15 Obtenido a partir de 6n y 2-nitroxietanol de manera similar a la descrita en el ejemplo 8, rendimiento del 80%, p.f. 85°C. FT-IR cm^{-1} : 1713 (v C-O), 1279 (ν_{as} C-O-C), 1141 (ν_{s} C-O-C), 1633 (δ N-H), 1594 (ν_{as} O-NO₂), 846 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

20 Ejemplo 17-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 2-(hidroxi)etilo

Obtenido a partir de 6m y etilenglicol de manera similar al ejemplo 16, p.f. 102°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,66 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,15(d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,53(d, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,33(m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

25 Ejemplo 18: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo

30 Obtenido a partir de 6m y 3-nitroxipropanol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 75%, p.f. 115°C. FT-IR cm^{-1} : 3350 (v N-H), 1626 (δ N-H), 1744 (v C-O), 1279 (ν_{as} C-O-C), 1141 (ν_{s} C-O-C), 1594 (ν_{as} O-NO₂), 846 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 5,39 (d, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,39(m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

35 Ejemplo 18-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(hidroxi)propilo

Obtenido a partir de 6m y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 16-II, rendimiento del 45%, p.f. 107°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 5,32 (d, 1H), 4,31(m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,44 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

40 Ejemplo 19: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(nitrooxi)propilo

45 Obtenido a partir de 6n y 3-nitroxietanol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 70%, p.f. 117°C. FT-IR cm^{-1} : 3340 (v N-H), 1623 (δ N-H), 1740 (v C-O), 1259 (ν_{as} C-O-C), 1140 (ν_{s} C-O-C), 1594 (ν_{as} O-NO₂), 855 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 5,37 (d, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (m, 2H).

50 Ejemplo 19-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 3-(hidroxi)propilo

Obtenido a partir de 6n y 1,3-propanodiol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 40%, p.f. 110°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,59 (d, 2H), 5,36 (d, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,50 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).

55 Ejemplo 20: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(nitrooxi)butilo

Obtenido a partir de 6m y 4-nitroxibutanol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 66%, p.f. 108°C. FT-IR cm^{-1} : 3310 (ν N-H), 1633 (δ N-H), 1722 (ν C-O), 1280 (ν_{as} C-O-C), 1160 (ν_{s} C-O-C), 1601 (ν_{as} O-NO₂), 861 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15(d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 5,37 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,40(m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (m, 4H).

5 Ejemplo 20-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(hidroxi)butilo

10 Obtenido a partir de 6m y 1,4-butanodiol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 40%, p.f. 101°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,80 (d, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,60 (s ancho, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,68 (m, 4H).

15 Ejemplo 21: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(nitrooxi)butilo

20 Obtenido a partir de 6n y 4-nitroxibutanol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 57%, p.f. 110°C. FT-IR cm^{-1} : 3350 (ν N-H), 1626 (δ N-H), 1744 (ν C-O), 1279 (ν_{as} C-O-C), 1141 (ν_{s} C-O-C), 1594 (ν_{as} O-NO₂), 846 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 5,37 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,40(m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (m, 4H).

25 Ejemplo 21-II: (R,S)-[2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]]-acetato de 4-(hidroxi)butilo

Obtenido a partir de 6n y 1,4-butanodiol de manera similar al ejemplo 16, rendimiento del 40%, p.f. 98°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,59 (d, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,50 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,87 (m, 4H).

30 Ejemplo 22: N-[(2-nitroxi)etil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

35 Se añaden los siguientes compuestos al ácido 6a (0,54 mmol) en DCM (10 ml), a 0°C: DIPEA (2,17 mmol), EDC (1,08 mmol), HOBt (0,17 mmol) y nitrato de 2-nitroxietilamina (0,54 mmol). Se agita durante 1 h a 0°C, y durante 2 h a TA. Se extingue en H₂O, se extrae con DCM, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, EtOAc), rendimiento del 87%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,97 (s, 3H); 2,91 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 3,51-3,55 (m, 2H); 4,48-4,51 (m, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,43-6,46 (s ancho, 1H); 7,06-7,09 (m, 4H); 7,33-7,34 (m, 3H); 7,55-7,57 (m, 2H). *Nitrato de 2-nitroxietilamina*: se añade HNO₃ (100%, 3 ml) a 0°C a 20 ml de DCM, se agita la disolución durante 10 min, entonces se añade 2-etanolamina (16 mmol). Después de 50 minutos, se añade anhídrido acético (2,0 ml) gota a gota. Se agita la disolución obtenida durante 40 min a TA. El precipitado obtenido se filtra, p.f. 89°C, rendimiento del 90%. FT-IR cm^{-1} : 1636 (ν_{as} O-NO₂), 880 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) ppm: 4,80 (t, 2H), 3,40 (t, 2H).

Ejemplo 22-II: N-[(2-hidroxi)etil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

45 Preparada a partir de ácido 6a y 2-aminoetanol de manera similar al ejemplo 22, rendimiento del 98%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2,05 (s, 3H); 2,65-2,70 (s ancho, 1H); 2,98 (s, 3H); 3,39-3,47 (m, 2H); 6,23 (s ancho, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,12-7,16 (m, 4H); 7,37-7,42 (m, 2H); 7,61-7,69 (m, 2H). EM-ESI: m/z 413 (M+H⁺).

Ejemplo 23: N-[(2-nitroxi)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

50 Preparada a partir de 6g de manera similar al ejemplo 22, rendimiento del 90%, p.f. 135°C. FT-IR cm^{-1} : 3300 (ν N-H), 1640 (ν C-O), 1520 cm^{-1} (δ N-H), 1278 (ν C-N), 1595 (ν_{as} O-NO₂), 865 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s ancho, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

55 Ejemplo 23-II: N-[(2-hidroxi)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

60 Obtenida a partir de 6g de manera similar al ejemplo 22-II, rendimiento del 80%, p.f. 99°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,67 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 24: N-[(2-nitroxi)etil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

65 Obtenida a partir de 6d de manera similar al ejemplo 22, rendimiento del 90%, p.f. 133°C. FT-IR cm^{-1} : 3300 (ν N-H), 1640 (ν C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (ν C-N), 1595 (ν_{as} O-NO₂), 865 (ν_{s} O-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,71 (d, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 6,12 (s ancho, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 24-II: N-[(2-amino-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Obtenida a partir de 6d de manera similar al ejemplo 22-II, rendimiento del 85%, p.f. 97°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,70 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 25: N-[(3-nitroxipropil)-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Preparada a partir de 6a y nitrato de 3-(nitroxipropil)amina, de manera similar al ejemplo 22, aceite. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,82-1,90 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); 3,35 (d, 2H); 3,40 (s, 2H); 4,45 (t, 2H, J = 5,7); 6,25 (s ancho, 1H); 6,40 (s, 1H); 7,05-7,18 (m, 4H); 7,30-7,45 (m, 3H); 7,50-7,62 (m, 2H).

Nitrato de 3-(nitroxipropil)amina

Obtenido de manera similar a la descrita en el ejemplo 22, rendimiento del 80%, p.f. 90°C. FT-IR cm⁻¹: 1636 (ν_{as}O-NO₂), 880 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) ppm: 4,80 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 25-II: N-[(3-hidroxi)propil]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Preparada a partir de 6a y propanolamina de manera similar al ejemplo 22-II, rendimiento del 64%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,61-1,72 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,37 (s ancho, 1H); 2,99 (s, 3H); 3,43-3,46 (m, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,63 (t, 2H, J = 5,5); 6,31 (s, 1H); 7,11-7,17 (m, 4H); 7,37-7,43 (m, 3H); 7,63-7,67 (m, 2H).

Ejemplo 26: N-[(3-nitroxipropil)-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Obtenida a partir de 6g de manera similar al ejemplo 22, rendimiento del 80%, p.f. 127°C. FT-IR cm⁻¹: 3300 (ν N-H), 1640 (ν C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (ν C-N), 1595 (ν_{as}O-NO₂), 865 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (CDCl₃) 7,70 (s, 2H), 7,23 (s, 6H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,02 (d, 3H), 2,09 (s, 3H)

Ejemplo 26-II: N-[(3-hidroxi)propil]-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Obtenida a partir de 6g y propanolamina de manera similar al ejemplo 22-II, rendimiento del 70%, p.f. 105°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,60 (d, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,41 (s, 1H), 5,90 (s ancho, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 27: N-[(3-nitroxipropil)-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Obtenida a partir de 6d de manera similar al ejemplo 22, rendimiento del 76%, p.f. 125°C. FT-IR cm⁻¹: 3300 (ν N-H), 1640 (ν C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (ν C-N), 1595 (ν_{as}O-NO₂), 865 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,72 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,03 (s ancho, 1H), 4,49 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 27-II: N-[(3-hidroxi)propil]-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamida

Obtenida a partir de 6d y propanolamina de manera similar al ejemplo 22-II, rendimiento del 72%, p.f. 102°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7,66 (d, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,11 (s ancho, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 28: ácido (S)-3-(nitroxipropil)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Se añaden TEA (2,88 mmol) y BOP (0,769 mmol) a ácido 6a(0,56 mmol) en THF (10 ml), entonces se agita a TA durante 1 h. Se añade ácido (S)-2-amino-3-nitroxipropiónico (1,189 mmol) y se agita a TA durante 2-3 h. Se filtra y se concentra, se lleva el residuo a K₂CO₃ al 10% y se separa el precipitado resultante por filtración. Se trata el filtrado, concentrado a presión reducida, con una disolución de K₂CO₃ al 10%, se extrae con DCM, se lava con HCl 2 N, se seca y se concentra, rendimiento del 90%. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,00 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 4,87-4,95 (m, 3H); 6,44 (s, 1H); 6,82-6,85 (s ancho, 1H); 7,11-7,15 (m, 4H); 7,36-7,45 (m, 3H); 7,59-7,63 (m, 2H); 10,35-10,45 (s ancho, 1H). EM-ESI: m/z 501,8 (M+H⁺).

Ácido (S)-2-amino-3-nitroxipropiónico: Se añade HNO₃ concentrado (3 ml), a 0°C, a DCM (20 ml), se agita durante 10 min, se añade S-serina (16 mmol) y se agita a 0°C durante 50 min, entonces se añade anhídrido acético (2 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se deja volver a TA y se agita a esa temperatura durante 40 min. Se precipita el producto añadiendo etil éter, se filtra, se lava con éter y se seca. Aceite, ¹H-RMN (CD₃SO): 4,77-4,99 (m, 3H); 8,31 (s ancho).

Ejemplo 28-II: ácido (S)-3-(hidroxipropil)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Se añaden los siguientes compuestos, a 0°C, al ácido 6a (0,8 mmol) en DCM (10 ml): DIPEA (2,43 mmol), EDC (1,63 mmol), HOBT (0,27 mmol) y diclorhidrato de éster etílico de L-serina (0,8 mmol). Se agita a TA durante 12 horas, entonces se lava con H₂O, se separa la fase orgánica, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH (9:1)) obteniendo: N-[1-(carboxietil)-2-hidroxietyl]-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metanosulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-acetamida. Aceite, rendimiento del 77%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,25 (t, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,70 (t ancho, 1H); 2,97 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,93 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 4,63 (m, 1H), 6,48 (s, 1H); 6,74 (d ancho, 1H), 7,11-7,16 (m, 4H); 7,37-7,40 (m, 3H); 7,60-7,64 (m, 3H). Se trata el derivado de carboxietilo (0,55 mmol) con NaOH (0,55 mmol) en EtOH (5 ml), a 0°C, durante 1 hora. Se acidifica con HCl 3 N hasta pH 6; se evapora el disolvente y se lleva el residuo a EtOAc. Se lava la fase orgánica hasta volverse neutra con NaCl s.s., se seca y se concentra. Se trata el residuo con EtOAc/n-hexano para dar el producto, p.f. 80-83°C, rendimiento del 50%. ¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm: 1,97 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 3,34 (s, 2H); 3,55-3,75 (m, 2H); 4,23-4,31 (m, 1H); 4,95-5,04 (s ancho, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,10-7,22 (m, 4H); 7,40-7,49 (m, 2H); 7,59-7,66 (m, 2H); 8,06-8,10 (d ancho, 1H); 12,59 (s ancho, 1H). EM-ESI: m/z 455 (M-H⁺); m/z 495 (M+K⁺).

Ejemplo 29: ácido (S)-3-(nitroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Se añaden TEA (0,5 ml) y BOP (0,84 mmol) a una disolución de ácido 6g (0,7 mmol) en THF. Después de 1 h, se añade el nitrato de ácido (S)-2-amino-3-nitroxipropiónico (1,5 mmol) y se agita durante 2 h más a TA. Entonces se concentra y se disuelve el residuo en K₂CO₃ al 10%, después se filtra. La disolución así obtenida se acidifica hasta pH 2 con HCl 2 N y el precipitado obtenido se filtra y se seca; rendimiento del 80%, p.f. 109°C. FT-IR cm⁻¹: 3300 (v N-H), 1734 (v C-O), 1640 (v C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (v C-N), 1595 (ν_{as}O-NO₂), 865 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 6,73 (s ancho, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 29-II: ácido (S)-3-(hidroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Obtenido a partir de 6g y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propiónico de manera similar al ejemplo 28-II, rendimiento del 90%, p.f. 120°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 6,73 (s ancho, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 30: ácido (S)-3-(nitroxi)-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Obtenido a partir de 6d y ácido (S)-2-amino-3-nitroxipropiónico de manera similar al ejemplo 28, rendimiento del 80%, p.f. 110°C. FT-IR cm⁻¹: 3310 (v N-H), 1734 (v C-O), 1640 (v C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (v C-N), 1595 (ν_{as}O-NO₂), 865 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,73 (s ancho, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 30-II: ácido (S)-3-(hidroxi)-2-[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]propanoico

Obtenido a partir de 6d y ácido 2-amino-3-hidroxi-propiónico de manera similar al ejemplo 28, rendimiento del 89%, p.f. 115°C, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,73 (s ancho, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 31: ácido (R,S)-4-(nitroxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

Preparado de manera similar al ejemplo 28 a partir de 6a y nitrato de ácido (R,S)-2-amino-4-nitroxibutanoico. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,03 (s, 3H), 2,10-3,30 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,44 (s, 2H); 4,58-4,60 (t, 2H); 4,55-4,62 (m, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,89-6,92 (d a, 1H); 7,05-7,10 (m, 4H); 7,30-7,40 (m, 3H); 7,52-7,58 (m, 2H). EM-ESI: m/z 515,9 (M+H⁺). Ácido 2-amino-4-nitroxibutanoico, sal de nitrato. Obtenido a partir de (R,S)-homoserina de manera similar al ejemplo 28, rendimiento del 88%, p.f. 104°C. FT-IR cm⁻¹: 3165 (v N-H), 1730 (v C-O), 1625 (ν_{as}O-NO₂), 880 (ν_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): δ 4,73 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,37 (m, 2H).

Ejemplo 31-II: ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

Se añaden los siguientes compuestos al ácido 6a (0,54 mmol), en DCM (10 ml) a 0°C: DIPEA (1,62 mmol), EDC (1,08 mmol), HOBT (0,18 mmol) y L-homoserina (0,54 mmol). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 12 horas; se lleva a H₂O y se separa la fase orgánica, se seca y se concentra. Se cristaliza el residuo obtenido en EtOAc. Se obtiene el producto intermedio de lactona 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-oxotetrahydrofuran-3-il)-acetamida, rendimiento del 63%. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,06-2,17 (m, 3H + 1H); 2,76-2,89 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 4,17-4,63 (m, 3H); 6,27-6,32 (d ancho, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,12-7,16 (m, 4H); 7,40-7,41 (m, 3H); 7,62-7,66 (m, 2H). EM-ESI: m/z 453,1 (M+H⁺). Se trata el derivado de lactona (0,345 mmol) con NaOH (0,0345 mmol) en EtOH (5 ml) a 0°C durante 1 hora. Se acidifica la disolución con HCl 3 N hasta pH 6; se concentra el

disolvente y se lleva el residuo a EtOAc. Se lava la fase orgánica hasta volverse neutra, se seca y se concentra. Se cristaliza el producto en dietil éter, rendimiento del 50%. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,69-1,87 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 3,12 (s, 3H); 3,30 (s, 2H); 3,33-3,42 (m, 2H); 4,21-4,32 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 7,10-7,19 (m, 4H); 7,43-7,46 (m, 3H); 7,60-7,64 (m, 2H); 8,15-8,20 (d a, 1H), 12,45 (bs, 1H). EM-ESI: m/z 469,1 (M-H⁺).

5 Ejemplo 32: ácido (R,S)-4-(nitroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

10 Obtenido a partir de 6g y ácido 2-amino-4-nitroxibutanoico de manera similar al ejemplo 29, a rendimiento del 89%, p.f. 116°C. FT-IR cm⁻¹: 3300 (v N-H), 1734 (v C-O), 1640 (v C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (v C-N), 1595 (v_{as}O-NO₂), 865 (v_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s ancho, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

15 Ejemplo 32-II: ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

20 Obtenido a partir de 6g y ácido 2-amino-4-hidroxibutanoico de manera similar al ejemplo 31, rendimiento del 82%, p.f. 125°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 2H), 7,35 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 6,57 (s ancho, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 33: ácido (R,S)-4-(nitroxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

25 Obtenido a partir de 6d y ácido 2-amino-4-nitroxibutanoico de manera similar al ejemplo 31, rendimiento del 89%, p.f. 112°C. FT-IR cm⁻¹: 3300 (v N-H), 1734 (v C-O), 1640 (v C-O), 1520 (δ N-H), 1278 (v C-N), 1595 (v_{as}O-NO₂), 865 (v_sO-NO₂). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,70 (d, 2H), 7,32 (m, 6H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s ancho, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

30 Ejemplo 33-II: ácido (R,S)-4-(hidroxi)-2-[[1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamido]butanoico

35 Obtenido a partir de 6d y ácido 2-amino-4-hidroxibutanoico de manera similar al ejemplo 31, rendimiento del 79%, p.f. 130°C, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,69 (d, 2H), 7,31 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,44 (s ancho, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 34: (R,S)-2-amino-N-(2-nitroxi)etil-2-[1-fenil-2-metil-5-(2-4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

Preparado de manera similar a la 2-nitroxietilamina.

40 Ejemplo 34-II: (R,S)-2-amino-N-(2-hidroxi)etil-2-[1-fenil-2-metil-5-(2-4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

Preparado de manera similar al 2-aminoetanol.

Ejemplo 35: (R,S)-2-amino-N-(2-nitroxi)propil-2-[1-fenil-2-metil-5-(2-4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

45 Preparado de manera similar a la 3-nitroxipropilamina.

Ejemplo 35-II: (R,S)-2-amino-N-(2-hidroxi)propil-2-[1-fenil-2-metil-5-(2-4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]acetamida

50 Ejemplo 36: nitrato de 2-[2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etoxi]etilo

55 Se añade nitrato de tetrabutilamonio (0,9 mmol) al mesilato (0,3 mmol) indicado a continuación, en tolueno (5 ml), y se calienta la disolución a reflujo durante 1 h. Entonces se añaden H₂O y éter, se separan las fases y se lava la fase orgánica con NaCl s.s. y con H₂O, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc), rendimiento del 70%, p.f. 78-80°C, ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) ppm: 2,03 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 7,2), 2,95 (s, 3H), 3,64-3,77 (m, 4H), 4,61 (t, 2H, J = 4,4), 6,43 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,61 (d, 2H, J = 8,4). EM-ESI: m/z 467 (M+Na⁺).

Metanosulfonato de 2-[2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etoxi]etilo

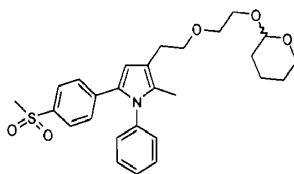
60 Se añaden DMAP (0,03 mmol) y DIPEA (0,5 mmol) al alcohol del ejemplo 36-II (0,3 mmol) en DCM (10 ml). Se añade MsCl (0,6 mmol) a 0°C, y se agita durante 3 h a TA. Entonces se añade H₂O (5 ml), y se agita durante 1 h, se separan las fases y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ s.s. y con H₂O, después se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc). Aceite, rendimiento del 81%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). 2,03 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 7,2), 2,95 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,65-3,77 (m, 4H), 4,34-4,39 (m, 2H), 6,43 (s,

1H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, J = 8,3). EM-ESI: m/z 500 (M+Na⁺).

Ejemplo 36-II: 2-[2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etanol

- 5 Se añade ácido *p*-toluenosulfónico (0,1 mmol) a TA a 1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil-1H-pirrol (0,7 mmol) en MeOH (6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 55°C. Entonces se añaden 30 ml de H₂O y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con NaCl s.s. y con H₂O, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc, 3:7). Aceite, rendimiento del 83%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). 2,03 (s, 3H), 2,23 (s, a, 1H), 2,77 (t, 2H, J = 7,3), 2,95 (s, 3H), 3,57-3,72 (m, 6H),
10 6,43 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, J = 8,3). EM-ESI: m/z 422 (M+Na⁺).

1-Fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil-1H-pirrol



- 15 Se añaden bromuro de tetrabutilamonio (0,2 mmol) y 2-(bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (1,4 mmol), a 0°C, a 1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-(2-etoxietil)-1H-pirrol (0,7 mmol) en 5 ml de NaOH (50%) acuoso. La suspensión se agita a 70°C durante 60 h. Entonces se añade NaCl s.s. (16 ml) y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con NaCl s.s. y con H₂O, entonces se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/EtOAc 1:1). Aceite, rendimiento del 79%. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,81 (m, 7H), 2,01 (s, 3H),
20 2,74 (t, 2H, J = 7,2), 2,92 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,53-3,70 (m, 4H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,07-7,11 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,58 (d, 2H, J = 8,3). EM-ESI: m/z 506 (M+Na⁺).

1-Fenil-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol

- 25 Preparado tal como se describe en el documento WO 2008014821.

Ejemplo 37: nitrato de 2-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etilo

- 30 Preparado de manera similar al ejemplo 36, aceite, rendimiento del 70%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2,03 (s, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 3,63-3,78 (m, 4H); 4,62 (t, 2H); 6,43 (s, 1H); 7,03-7,16 (m, 6H); 7,63-7,67 (m, 2H).

Metanosulfonato de 2-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etilo

- 35 Preparado de manera similar al ejemplo 36, aceite, rendimiento del 98%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2,03 (s, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,65-3,77 (m, 4H); 4,37 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,08-7,15 (m, 6H); 7,62-7,67 (m, 2H).

Ejemplo 37-II: 2-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etanol

- 40 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II, rendimiento del 56%, p.f. 110-114°C. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2,01 (s ancho, 1H); 2,03 (s, 3H); 2,76 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 3,57-3,71 (m, 6H); 6,42 (s, 1H); 7,02-7,14 (m, 6H); 7,61-7,66 (m, 2H).

4-Fluorofenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)-1H-pirrol.

- 45 Aceite, ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,51-1,79 (m, 6H); 2,03 (s, 3H); 2,77 (t, 2H); 2,99 (s, 3H), 3,45-3,92 (m, 8H); 4,64 (t, 1H); 6,44 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 6H); 7,62-7,67 (m, 2H).

Ejemplo 38: nitrato de 2-[2-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etilo

- 50 Preparado de manera similar al ejemplo 36, p.f. 94-97°C, rendimiento del 70%. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,07 (s, 3H); 2,77 (t, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,67-3,79 (m, 4H); 4,64 (t, 2H); 6,44 (s, 1H); 6,88-6,96 (m, 2H); 7,10-7,18 (m, 3H); 7,36-7,38 (m, 1H); 7,66-7,69 (m, 2H).

Metanosulfonato de 2-[2-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etilo

- 55 Aceite, ¹H-RMN (CDCl₃): 2,07 (s, 3H); 2,76 (t, 2H); 2,98 (s, 6H); 3,66-3,76 (m, 4H); 4,37 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,83-6,95 (m, 2H); 7,02-7,20 (m, 3H); 7,29-7,40 (m, 1H); 7,61-7,66 (m, 2H).

- 60 Ejemplo 38-II: 2-[2-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]etanol

Preparado de manera similar al ejemplo 36-II. Aceite $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,06 (s, 3H); 2,17 (s ancho); 2,76 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 3,57-3,77 (m, 6H); 6,42 (s, 1H); 6,83-6,93 (m, 2H); 7,02-7,16 (m, 3H); 7,29-7,40 (m, 1H); 7,61-7,66 (m, 2H).

3-Fluorofenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)-1H-pirrol

5 Aceite $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,41-1,96 (m, 6H); 2,04 (s, 3H); 2,74 (t, 2H); 2,96 (s, 3H), 3,41-3,90 (m, 8H); 4,61 (t, 1H); 6,43 (s, 1H), 6,81-7,39 (m, 6H); 7,60-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 39: nitrato de 2-[2-[2-(1-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]etil

10 Preparado de manera similar al ejemplo 36, p.f. 93-96°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,04 (s, 3H); 2,74 (t, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,63-3,78 (m, 4H); 4,62 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,88-7,09 (m, 2H); 7,13-7,21 (m, 3H); 7,63-7,71 (m, 2H).

Metanosulfonato de 2-[2-[2-(1-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]etil

15 Aceite, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,05 (s, 3H); 2,77 (t, 2H); 2,99 (s, 6H); 3,65-3,76 (m, 4H); 4,38 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,87-7,03 (m, 1H); 7,11-7,20 (m, 4H); 7,65-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 39-II: 2-[2-[2-(1-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]etanol

20 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II, p.f. 138-140°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,02 (s, 3H); 2,37 (s ancho); 2,73 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 3,54-3,72 (m, 6H); 6,39 (s, 1H); 6,85-6,98 (m, 2H); 7,01-7,18 (m, 3H); 7,59-7,66 (m, 2H).

3,4-Difluorofenil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)-1H-pirrol

25 Aceite, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,48-1,81 (m, 4H); 1,98 (s, 3H); 2,69 (t, 2H); 2,93 (s, 3H), 3,36-3,4 (m, 10H); 4,56 (t, 1H); 6,38 (s, 1H), 6,81-6,99 (m, 2H); 7,06-7,20 (m, 3H); 7,59-7,63 (m, 2H).

Ejemplo 40: nitrato de 3-[2-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propilo

30 Preparado de manera similar al ejemplo 36, rendimiento del 65%, p.f. 131-133°C, $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CDCl_3) δ : 1,94-2,05 (m, 5H), 2,75 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,97 (s, 3H), 3,55-3,67 (m, 4H), 4,57 (t, 2H, $J = 6,4$), 6,43 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, $J = 8,6$). EM-ESI: m/z 481 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Metanosulfonato de 3-(2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propilo

35 Aceite, rendimiento del 80%. $^1\text{H-RMN}$ 200 MHz (CDCl_3) δ (ppm): 1,96-2,08 (m, 5H), 2,75 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,94 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 4H), 4,34 (t, 2H, $J = 6,2$), 6,43 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, $J = 8,3$). EM-ESI: m/z 514 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 40-II: 1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-(2-propiloxi)etil-1H-pirrol

40 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II, aceite, rendimiento del 84%. $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3). 1,47-1,89 (m, 8H), 2,01 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, $J = 7,1$), 2,93 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,07-7,11 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,58 (d, 2H, $J = 8,4$). EM-ESI: m/z 520 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 41: nitrato de 3-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propilo

50 Preparado de manera similar al ejemplo 36, rendimiento del 84%, p.f. 114-116°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,01-2,04 (m, 2H), 2,06 (s, 3H); 2,77 (t, 2H), 3,02 (s, 3H); 3,56-3,66 (m, 4H), 4,59 (t, 2H); 6,44 (s, 1H); 7,09-7,17 (m, 6H); 7,67-7,69 (m, 2H).

Metanosulfonato de 3-(2-(4-fluorofenil-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propilo

55 Aceite, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,95-2,02 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,55-3,65 (m, 4H); 4,34 (t, 2H); 6,41 (s, 1H); 7,08-7,20 (m, 6H); 7,63-7,68 (m, 2H).

Ejemplo 41-II: 3-[2-[2-(1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propanol

60 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II, rendimiento del 40%, p.f. 100-102°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) ppm: 1,78-1,89 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, $J = 6,9$), 3,60-3,79 (m, 6H), 6,42 (s, 1H), 7,07-7,16 (m, 6H), 7,65 (m, 2H). EM-ESI: m/z 466 ($\text{M}+\text{Cl}^-$).

Ejemplo 42: nitrato de 3-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)]etoxi]propilo

65 Preparado de manera similar al ejemplo 36, p.f. 111-113°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,94-2,03 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,74 (t,

2H); 3,00 (s, 3H); 3,54-3,65 (m, 4H); 4,56 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 6,86-6,95 (m, 2H); 7,04-7,17 (m, 3H); 7,31-7,42 (m, 1H); 7,64-7,68 (m, 2H).

Ejemplo 42-II: 3-[2-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il)etoxi]propanol

5 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II, aceite, ¹H-RMN (CDCl₃): 1,76-1,88 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,47 (s ancho, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); 3,51-3,82 (m, 6H), 6,41 (s, 1H), 6,83-6,93 (m, 2H); 7,02-7,16 (m, 3H); 7,29-7,40 (m, 1H); 7,61-7,66 (m, 2H).

10 Ejemplo 43: (R,S)-2-[3-(nitroxi)propil]-1-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina

Preparado de manera similar al ejemplo 36 partiendo del correspondiente aminoéster de N-BOC.

Ejemplo 43-II: (R,S)-2-[3-(nitroxi)propil]-1-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina

15 Preparado de manera similar al ejemplo 36-II partiendo del correspondiente aminoéster de N-BOC.

Ejemplo 44: (R,S)-2-[2-(nitroxi)etil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etanamina

20 Se coloca el derivado de NH-Boc (0,24 mmol), AlCl₃ (0,24 mmol), Al₂O₃ (186,5 mg) neutro en un tubo cerrado, y se irradia con microondas (50 PW, 100°C) durante 3 minutos. La mezcla de reacción se lleva a EtOAc y se filtra sobre sílice, eluyendo con EtOAc. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ y con NaCl, entonces se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, EtOAc), aceite, rendimiento del 20%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,98 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); 3,70-3,79 (m, 4H); 4,39-4,46 (m, 1H); 4,60-4,63 (m, 2H); 6,83 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 6H); 7,59-7,63 (m, 2H).

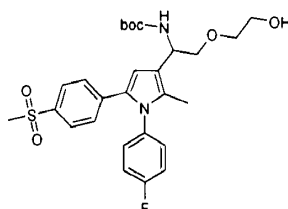
(R,S)-2-[2-(nitroxi)etil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil]etanamina

30 Se trata el metanosulfonato (0,23 mmol) indicado a continuación, disuelto en tolueno (5 ml), con nitrato de tetrabutilamonio (0,960 mmol) a reflujo durante 1,5 h, entonces se añaden H₂O y EtOAc. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con H₂O, se seca y se concentra. Se purifica mediante cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/EtOAc), aceite, rendimiento del 77,5%. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,41 (s, 9H); 2,06 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,70-3,81 (m, 4H), 4,61 (t, 2H); 4,87-5,02 (m, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,01-7,14 (m, 6H), 7,61-7,66 (m, 2H).

35 Metanosulfonato de (R,S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]etoxi]etilo

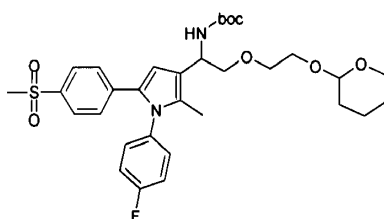
40 Se añaden DIPEA (0,526 mmol) y DMAP (0,037 mmol) al alcohol indicado a continuación (0,375 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), entonces se añade MsCl (0,754 mmol) a 0°C y se agita durante 1 h a TA. Entonces se añade NaHCO₃ s.s., se extrae con CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con H₂O, se seca y se concentra. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,43 (s, 9H), 2,09 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,73-3,80 (m, 4H); 4,37 (t, 2H); 4,90-4,97 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,08-7,15 (m, 6H); 7,64-7,79 (m, 2H).

45 (R,S)-2-[2-(Hidroxil)etil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil]etanamina



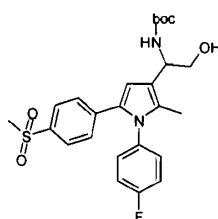
50 Se agita una disolución del tetrahidropirranil éter descrito a continuación (2,1 g, 0,0034 mol) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,02 g, 0,004 mol) en metanol (50 ml) a 45°C durante 19 h. Se concentra el disolvente y se extrae el residuo con EtOAc, se lava con H₂O, se seca y se concentra. Se purifica el producto mediante cromatografía (sílice, hexano-EtOAc, 1:4), 1,35 g, 75%. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,38 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,45-3,49 (m, 4H), 3,59-3,92 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 7,16 (d, J = 12,00 Hz, 2H), 7,29-7,31 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,00 Hz, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO): 11,13, 28,76, 40,82, 43,88, 47,08, 60,72, 72,55, 73,87, 78,12, 111,03, 116,85, 121,60, 127,30, 130,70, 130,83, 130,95, 130,99, 135,15, 137,85, 155,59, 160,09, 163,34. EM: 555,2 (M+Na).

(R,S)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-1-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[2-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi]etil-1*H*-pirrol



Se calientan (R,S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-1-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]etanol (6g, 0,0123 mol) y 3-bromoetanol-tetrahidropiraniil éter (16,43 g, 0,0736 mol) a 65°C durante 7 horas, en una disolución acuosa de NaOH al 50% (19,8 ml, 0,2456 mol) que contiene hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (600 mg). Entonces se extrae con DCM, se lavan los extractos con NaCl s.s. y con H₂O, entonces se secan y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano-EtOAc 1:5), 4,5 g, rendimiento del 64%. EM: 639,2 (M+Na).

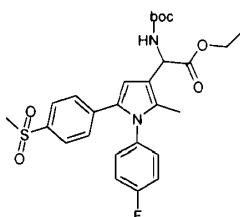
10 (R,S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-1-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]etanol



Se añade una disolución del éster (10 g, 26 mmol), descrito a continuación, en THF (75 ml) gota a gota a 0°C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,1 g, 55,6 mmol), entonces se agita a 0°C durante 1 h. Se neutraliza añadiendo NaOH al 10%, se filtra sobre Celite y se concentra. Se lleva el residuo a EtOAc y se lava con HCl 1 N, H₂O y NaCl s.s, entonces se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano-EtOAc 1:1) para dar el producto, 5,4 g, rendimiento del 59%. ¹H-RMN 400 MHz, CDCl₃: δ 1,47 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,70-0,00 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,83 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). 11,08, 28,39, 44,44, 50,14, 79,96, 109,18, 116,5, 119,62, 127,43, 130,03, 131,10, 131,78, 134,46, 137,16, 137,99, 156,36, 160,77, 163,25. EM: 511,5 (M+Na).

25 (R,S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]acetato de etilo



Se trata ácido (R,S)-2-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]acético (10 g, 0,02326 mol) en metanol (15 ml) con BOC-anhídrido (10,1 g, 0,04651 mol), se agita la mezcla de reacción a TA durante 18 h. entonces se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. Se lava con H₂O, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano EtOAc 1:20) rendimiento del: 7 g (57%). ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,18 (t, J = 8,00 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,09-4,14 (m, 2H), 5,12 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,00 Hz, 2H). EM: 553,2 (M+Na).

Ejemplo 45: (R,S)-2-[3-(nitroxi)propil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]etanamina

Preparado de manera similar al ejemplo 44, aceite, ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,95-2,02 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,60-3,72 (m, 4H), 4,19-4,29 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 2H), 6,56 (s, 1H); 7,07-7,15 (m, 6H); 7,07-7,15 (m, 6H); 7,62-7,67 (m, 2H).

(R,S)-2-[3-(nitroxi)propil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-pirrolo-3-il]-*N*-*tert*-butoxicarbonil]etanamina

45

Aceite, ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,43 (s, 9H); 1,95-2,05 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,55-3,69 (m, 4H); 4,53 (t, 2H); 4,82-4,98 (m, 2H); 6,44 (s, 1H); 7,07-7,14 (m, 6H); 7,63-7,68 (m, 2H).

5 Metanosulfonato de (R,S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etoxil]propilo

Aceite, rendimiento del 78,4%. ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1,42 (s, 9H); 1,76-2,11 (m, 5H); 2,93 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,55-3,67 (m, 4H); 4,31 (t, 2H); 4,86-5,04 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,06-7,14 (m, 6H); 7,62-7,66 (m, 2H).

10 Ejemplo 45-II: (R,S)-2-[3-(nitroxi)propil]-1-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etanamina

Preparado de manera similar al ejemplo 44-II. Aceite, ¹H-RMN (CDCl₃): 1,80 (t, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,64-3,79 (m, 6H); 4,03-4,29 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,00-7,37 (m, 6H); 7,62-7,75 (m, 2H).

15 (R,S)-N-terc-butoxicarbonil-1-amino-2-[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propiloxil)etil]-1H-pirrol

Preparado de manera similar al ejemplo 44-II partiendo de 3-bromopropanol-tetrahidropiranil éter, rendimiento del: 64%, EM: 653,2 (M+Na).

20 Ejemplo 46: 2-(nitrooxi)-[2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]acetato

25 Se añaden 1-fenil-3-(2-hidroxietil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol (0,4 mmol), DMAP (0,4 mmol) y EDC (0,8 mmol) en DCM (5 ml) a una disolución de ácido 2-(nitrooxi)acético (0,8 mmol) en DCM (20 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a TA, entonces se lava con NaCl s.s. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo de 1:1), rendimiento del 85%. p.f. 127-129°C. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 2,01-2,12 (m, 5H), 2,46 (t, 2H, J = 7,0), 2,82 (t, 2H, J = 7,0), 2,97 (s, 3H), 4,28 (t, 2H, J = 6,9), 4,49 (t, 2H, J = 6,0), 6,41 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,2). EM-ESI: m/z 509 (M+Na⁺).

30 Ejemplo 47: 3-(nitrooxi)-[2-[[1-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]etoxi]butanoato

35 Preparado a partir de ácido 4-(nitrooxi)butanoico de manera similar al ejemplo 46, rendimiento del 85%, p.f. 127-129°C. ¹H-RMN 200 MHz (CDCl₃) δ: 2,01-2,12 (m, 5H), 2,46 (t, 2H, J = 7,0), 2,82 (t, 2H, J = 7,0), 2,97 (s, 3H), 4,28 (t, 2H, J = 6,9), 4,49 (t, 2H, J = 6,0), 6,41 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 4H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 8,2). EM-ESI: m/z 509 (M+Na⁺).

Ejemplo 48: 2-(nitroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida

40 Obtenido a partir de 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina mediante tratamiento con ácido nitroxiacético de manera similar al ejemplo 8.

Ejemplo 48-II: 2-(hidroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida

45 Se trata una disolución de 2-(acetoxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida (0,95 g, 0,210 mmol) en metanol (10 ml) con K₂CO₃ (0,58 g, 0,421 mmol) en agua (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h, entonces se concentra y se extrae el residuo con CH₂Cl₂. se seca y se concentra, obteniendo el producto a rendimiento del 98%. ¹H-RMN 400 MHz, (CDCl₃) δ: 2,05 (s, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,74 (t, J = 4,00 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,56-3,58 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

2-(Acetoxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida

55 Se añaden TEA (0,29 g, 0,296 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,323 g, 0,00237 mol), a 0°C, a una disolución de 2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina (documento WO2008014821), (0,7 g, 0,00197 mol), en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agita a TA durante 2 h. Entonces se vierte en agua y se extrae con CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃s.s. y después con H₂O, se seca y se concentra. El sólido obtenido (0,85 g, 95,5%) se usa tal cual para la siguiente etapa.

60 Ejemplo 49: 2-(nitroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida

Obtenida de manera similar partiendo de N-metil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina.

Ejemplo 49-II: 2-(hidroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]acetamida

65 Obtenida de manera similar partiendo de N-metil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina.

Ejemplo 50: 3-(nitroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Obtenida de manera similar al ejemplo 48.

5

Ejemplo 50-II: 3-(hidroxi)-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Obtenida de manera similar al ejemplo 48-II.

10

Ejemplo 51: 3-(nitroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Obtenida de manera similar partiendo de N-metil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina.

15

Ejemplo 51-II 3-(hidroxi)-N-metil-N-[2-(1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Obtenida de manera similar al ejemplo 48-II partiendo de N-metil-2-[1-fenil-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il]-etanamina.

20

Ejemplo 52: (R,S)-2-amino-3-(nitroxi)-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Obtenida de manera similar al ejemplo 52-II partiendo de (R,S)-N-(benciloxicarbonil)-2-amino-3-(nitroxi)-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida.

25

Ejemplo 52-II: (R,S)-2-amino-3-(hidroxi)-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

Se añade Pd/C (95 mg, 10%) a una disolución de (R,S)-N-(benciloxicarbonil)-2-amino-3-(hidroxi)-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida (0,9 g, 0,15 mmol) en THF (15 ml), entonces se hidrogena a 1 atm durante 1,5 h, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (sílice, 0-5% de MeOH en CHCl₃), rendimiento del 50%. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 2,00 (s, 3H), 2,42 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,86-3,87 (m, 1H), 4,40 (t, J = 2,80 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

30

(R,S)-N-(benciloxicarbonil)-2-amino-3-(hidroxi)-N-[2-(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etil]propionamida

35

Se añaden TEA (0,605 g, 0,59 mmol), HOBt (0,06 g, 0,03 mmol) y EDC (0,9 g, 0,47 mmol), a 4-5°C, a una disolución de N-benciloxicarbonil-serina (0,95 g, 0,39 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C; después se agita durante 5 min, se añade 2-[(1-fenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirrol-3-il)-etanamina (1,4 g, 0,39 mmol) en DCM (3 ml), entonces se agita a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1,5 N, NaHCO₃ s.s. y con H₂O, entonces se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, 0-15% de EtOAc en hexano), rendimiento de 1,3 g, 57%. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ 1,98 (s, 3H), 2,55-2,58 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 4,02 (d, J = 7,08 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 4,95-5,06 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 5H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H). UPLC: 576 (M+1)

40

45 Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

Evaluación *in vitro* de la actividad inhibidora contra enzimas COX-1 y COX-2

50

Se hace crecer la línea celular murina de monocitos/macrófagos J774 en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), enriquecido con glutamina (2 mM), HEPES (25 mM), penicilina (100 u/ml), estreptomina (100 µg/ml), 10% de suero bovino fetal (FBS) y 1,2% de piruvato de sodio. Se distribuyen las células en placas de 24 pocillos a una densidad de 2,5 x 10⁵ células/ml o en placas de cultivo con un diámetro de 10 cm (1 x 10⁷ células/10 ml/placa) y se mantienen durante 2 horas a 37°C en una atmósfera de CO₂ (5%) / O₂ (95%). Justo antes de los experimentos, se reemplaza el medio de cultivo por medio recién preparado sin FBS para evitar la interferencia durante la fase radioinmunológica y se estimulan las células tal como se describe a continuación.

55

Evaluación de la actividad de COX-1. Se tratan previamente las células con los compuestos de prueba durante 15 minutos y entonces se incuban durante 30 minutos con ácido araquidónico (15 x 10⁻⁶ M). Al final de la incubación se recogen los sobrenadantes para evaluar, por medio de ensayos radioinmunológicos, la cantidad de PGE₂ producido.

60

Evaluación de la actividad de COX-2. Se estimulan las células, durante 24 horas, con lipopolisacárido de *E. coli* (10 µg/ml), para inducir la producción de COX-2, en ausencia y/o en presencia de los compuestos de prueba. Se recogen los sobrenadantes para evaluar, por medio de ensayos radioinmunológicos, la cantidad de PGE₂ producido.

65

Análisis estadístico. En cada grupo de experimentos, se usaron pocillos por triplicado para las diferentes condiciones de tratamiento. Los resultados son el valor medio de 3 experimentos y se expresan como el porcentaje de inhibición

de la producción de PGE₂ de los compuestos sometidos a prueba en relación con el control. Se evaluaron los datos usando la ecuación sigmoidea de dosis-respuesta (pendiente variable) (software GraphPad). Se calcularon la CI₅₀ y los intervalos de precisión del 95% con el programa GraphPad InStat (software GraphPad).

5 Pruebas *in vitro* para evaluar la liberación de NO

Protocolo *in vitro*. Se evaluó la actividad de los compuestos en anillos aislados de aorta torácica de ratas Wistar macho normotensas (250-350 g). Tras anestesia ligera con éter, se sacrificaron las ratas mediante dislocación cervical y exsanguinación. Se extirparon las aortas inmediatamente, se retiraron los tejidos extraños y se retiró la capa endotelial frotando suavemente la superficie con una aguja hipodérmica. Se suspendieron anillos de aorta con una anchura de 5 mm, con una precarga de 2 g, en baños de órgano de 20 ml, que contenían una disolución de "Tyrode" (composición de solución salina en mM: NaCl 136,8; KCl 2,95; CaCl₂ 1,80; MgSO₄ 1,05; NaH₂PO₄ 0,41; NaHCO₃ 11,9; glucosa 5,5), controlada termostáticamente a 37°C y mantenida a una atmósfera de O₂ (95%) y CO₂ (5%). Se registraron los cambios en el voltaje por medio de un transductor isométrico (FT03 Erba), conectado a un microdinamómetro (Buxco Electronics).

Evaluación de la liberación de NO. Sesenta minutos tras la preparación, se confirmó la retirada del endotelio mediante tratamiento con acetilcolina (ACH) (10 µM) de los anillos vasculares contraídos previamente con KCl (20 mM). La relajación de menos del 10% de la contracción inducida por KCl se consideró representativa de la retirada aceptable de la capa endotelial, mientras que se descartaron los órganos que presentaban una relajación ≥ 10%. Cuarenta minutos tras la confirmación de la retirada completa del endotelio, se concentraron las aortas mediante tratamiento con una única dosis de KCl (20 mM) y después la contracción alcanzó un nivel estable, se añadieron concentraciones acumulativas crecientes (con incrementos progresivos de 3 veces) de los compuestos de prueba (1 nM-10 µM). Se encontró a partir de experimentos preliminares que la contracción inducida por KCl (20 mM) permaneció estable en un estado tónico durante al menos 40 minutos. Se realizaron los mismos experimentos en presencia de un inhibidor bien conocido de guanilato ciclasa: ODQ 1 µM, que se incubó en preparaciones de aorta después tras la confirmación de la retirada del endotelio.

Análisis de los resultados. Se evaluó la actividad vasorrelajante como un porcentaje (%) en relación con el tono contráctil inducido por KCl 20 mM. El parámetro de eficacia farmacodinámica (Emax) corresponde al efecto vasorrelajante máximo inducido por la molécula sometida a prueba, expresado como el porcentaje en relación con el tono contráctil inducido por KCl 20 mM. Cuando la concentración límite de 10 µM (la concentración más alta administrada) de los compuestos de prueba no ha alcanzado el efecto máximo, el parámetro de eficacia (Emax) corresponde al efecto vasorrelajante inducido por la concentración límite (expresado como el porcentaje en relación con el tono contráctil inducido por KCl 20 mM). El parámetro farmacodinámico de potencia de los compuestos se expresó como pCI₅₀ calculado como el logaritmo negativo de la concentración molar del compuesto de prueba que reduce el tono contráctil inducido por KCl 20 mM a la mitad. El pCI₅₀ no se calculó (N.C.) para los compuestos que mostraron un parámetro de Emax por debajo del 50%. Los parámetros de eficacia y potencia se expresaron como la media ± error estándar, para 5-10 experimentos. Se analizaron los datos experimentales mediante el programa GraphPad Prism 3.0.

Evaluación de la liberación de nitritos en homogenizado hepático

Puesto que el NO tiene una semivida muy corta (del orden de algunos segundos) y se oxida rápidamente para dar iones nitrito y nitrato, a menudo se usan las pruebas para estos metabolitos inorgánicos para determinar si se ha liberado NO por donadores de NO en muestras biológicas.

En particular, se incubaron algunos compuestos de la invención, naproxinod y nitroprusiato de sodio (SNP), a una concentración de 1 mM a 37°C en homogeneizado de hígado de rata, enriquecido con cofactores adecuados (GSH 2,5 mM; NADH 1 mM; NADPH 1 mM). A intervalos predeterminados, se tomaron alícuotas de esta mezcla y se añadieron a una disolución acuosa de KI (0,1 M) y H₂SO₄ (0,1 M). En estas condiciones, los iones nitrito (que se han formado posiblemente en el homogeneizado a partir del NO liberado por los compuestos de prueba) se reducen de manera selectiva e instantánea de nuevo para dar NO, que se detecta y se trata amperométricamente por medio de un electrodo selectivo de NO (sistema Apollo 4000; sensor ISO-NOP, WPI).

Análisis de los resultados – Mediante la evaluación del incremento dependiente del tiempo en las concentraciones de nitrito en el homogeneizado de hígado, fue posible extrapolar dos parámetros descriptivos:

Liberación máxima: La concentración máxima de nitrito se liberó en el homogeneizado de hígado tras 4 horas de incubación del compuesto de prueba y se expresó como el porcentaje de concentración máxima de nitrito liberado en el homogeneizado de hígado tras 4 horas de incubación del donador de NO de referencia SNP. Se seleccionó SNP puesto que se considera un donador de NO extremadamente rápido, que libera cantidades equimolares de NO en un tiempo corto y mediante un mecanismo no enzimático.

T_{1/2}: El tiempo (en minutos) requerido para que se libere una cantidad de nitrito por el compuesto de prueba igual a

la mitad de su liberación máxima.

En las tablas 7-8 se muestran los resultados relacionados con la inhibición de COX-2 y la propiedad de donador de NO para compuestos representativos de la invención; todos los compuestos expuestos a continuación mostraron inhibición sobre COX-1, a 10 μ M, de menos del 20%, y por tanto son selectivos de COX-2.

Tabla 7: Actividad farmacológica *in vitro* de los compuestos de fórmula (I).

Compuesto (Ejemplo)	Inhibición de ciclooxigenasa	Propiedades de liberación de NO	
	CI ₅₀ de COX-2 (μ m)	E _{max}	pCI ₅₀
Ejemplo 1	0,043	66±3	5,85±0,04
Ejemplo 2	N.T.	58±5	5,46±0,07
Ejemplo 3	0,019	69±4	6,48±0,06
Ejemplo 4	0,170	77±2	6,75±0,05
Ejemplo 5	N.T.	64,9±1,4	6,34±0,06
Ejemplo 8	0,007	82±1	6,79±0,11
Ejemplo 9	0,002	41±11	N.C.
Ejemplo 10	0,027	41±8	N.C.
Ejemplo 11	N.T.	40±8	N.C.
Ejemplo 12	0,069	57±14	5,40> 0,18
Ejemplo 13	0,55	N.T.	N.T.
Ejemplo 14	0,22	55±15	5,30±0,02
Ejemplo 15	N.T.	57±6	5,95±0,13
Ejemplo 16	0,74	80±7	5,95±0,06
Ejemplo 18	0,82	84±2	5,66±0,03
Ejemplo 20	1,0	93±1	5,81±0,03
Ejemplo 23	0,24	68±6	5,31±0,05
Ejemplo 29	0,31	S.E	S.E
Ejemplo 30	0,14	S.E	S.E
Ejemplo 32	1,6	42±9	N.C.
Ejemplo 33	N.T.	23±2	N.C.
Ejemplo 23	0,24	68±6	5,31±0,05
Ejemplo 30	0,14	S.E	S.E
Ejemplo 32	1,6	42±9	N.C.
Ejemplo 33	N.T.	23±2	N.C.
Ejemplo 36	0,017	65	5,22±0,03
Ejemplo 37	0,014	49±3	N.C.
Ejemplo 38	0,028	60±4	5,32±0,05
Ejemplo 39	0,92	43±6	N.C.
Ejemplo 40	0,015	48,2±0,5	N.C.
Ejemplo 41	0,19	S.E.	N.C.
Ejemplo 42	0,43	S.E.	N.C.

N.T.: No sometido a prueba; N.C.: No calculado (véase anteriormente)

S.E: Escasamente eficaz: No es posible detectar liberación de NO comparable a los otros compuestos mencionados en este caso.

10

Tabla 8: Actividad farmacológica *in vitro* de los compuestos de fórmula (II).

Todos los compuestos de fórmula (II) expuestos a continuación mostraron inhibición por debajo del 20% sobre COX-1, a 10 μ M, y por tanto son selectivos de COX-2			
Compuesto (Ejemplo)	Inhibición de ciclooxigenasa	Compuesto (Ejemplo)	Inhibición de ciclooxigenasa
	CI ₅₀ de COX-2 (μ M)		CI ₅₀ de COX-2 (μ M)
Ejemplo 1-II	0,027	Ejemplo 2-II	0,089
Ejemplo 3-II	0,085	Ejemplo 4-II	1,1
Ejemplo 5-II	0,085	Ejemplo 8-II	0,023
Ejemplo 9-II	0,7	Ejemplo 10-II	0,26
Ejemplo 12-II	0,11	Ejemplo 13-II	1,1
Ejemplo 14-II	0,055	Ejemplo 23-II	0,30
Ejemplo 24-II	0,29	Ejemplo 26-II	0,068
Ejemplo 27-II	0,014	Ejemplo 29-II	0,16
Ejemplo 30-II	0,057	Ejemplo 32-II	0,086
Ejemplo 36-II	0,027	Ejemplo 37-II	0,089
Ejemplo 38-II	0,046	Ejemplo 39-II	0,42
Ejemplo 41-II	0,94	Ejemplo 42-II	1,5

Los datos presentados en las tablas 1-2 muestran que los nitroésteres de la invención son ya inhibidores de COX-2 *per se* y no requieren, para realizar dicha actividad, la conversión a un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III) como en el caso de CINOD conocidos tales como naproxinod y NO-flurbiprofeno. Además, muchos nitroésteres de fórmula (I) demuestran ser inhibidores de COX-2 más potentes que los alcoholes respectivos de fórmula (II), por ejemplo los facilitados en los ejemplos: 3, 4, 9, 10, 12, 37, 38, 41, 42. La relación entre la potencia en la inhibición de COX-2 y la estructura del compuesto de fórmula (I)/(II) está relacionada con diversos aspectos, tales como la combinación del patrón de sustitución del fenilo en -1, la longitud y el tipo de cadena que porta la función nitroéster. Por ejemplo, para los ésteres (I-a) podrían compararse los ejemplos 9, 10 con los ejemplos 13 y 14 correspondientes, en los que el uso de la cadena con cuatro átomos de carbono presente en naproxinod conduce a resultados menos significativos. En otros casos, una sustitución diferente del fenilo en -1 da lugar a ésteres (I-a) caracterizados por potencia sobre COX-2 que es menos dependiente de la longitud de cadena, como puede observarse en los ejemplos: 3, 8, 12. Una estrecha relación entre la potencia sobre COX-2 y la longitud de cadena también está presente en los compuestos de fórmula (I-c), en los que en este caso cadenas más cortas producen los mejores efectos, tal como sigue en los ejemplos de comparación 37 frente a 41, 38 frente a 42. Las propiedades donadoras de NO también están enormemente influidas por el patrón de sustitución del fenilo en -1, y por la longitud y tipo de la cadena que porta el nitroéster. Con respecto al efecto de sustitución del fenilo pueden considerarse los ejemplos 8 frente a 9 y 34 frente a 37, con respecto a la longitud de cadena, ejemplos 1 frente a 6 y 34 frente a 40, con respecto al tipo de cadena, los ejemplos de comparación 29 frente a 23 y frente a 32. Finalmente, se conoce que para obtener al mismo tiempo propiedades de inhibición de COX-2 excelentes y donadoras de NO adecuadas (tal como para los ejemplos 3, 4, 12, 34, 37, 38) no es suficiente combinar una función nitrooxiéster con un buen inhibidor de COX-2, pero tampoco puede deducirse de lo que ya se conoce. Con respecto en mayor detalle a la actividad de liberación de NO, la mayoría de los compuestos demostraron ser activos de manera adecuada a nivel vascular, presentando efectos relajantes sobre los músculos lisos vasculares, con parámetros variables de eficacia y potencia (tabla 7), y como ejemplo, en la figura 2 se muestra la curva de concentración-respuesta con relación al efecto vasorrelajante del compuesto en el ejemplo 4. Para correlacionar los efectos farmacológicos de los compuestos sometidos a prueba con la liberación de NO, también se sometió a prueba la actividad de los compuestos de fórmula (I) en presencia de ODQ (1H-[1,2,4]oxadiazol[4,3-a]quinoxalin-1-ona) a una concentración de 1 μ M. ODQ es de hecho un inhibidor de guanilato ciclasa, que puede impedir la activación de esta enzima y el consiguiente aumento en los niveles de GMPc intracelular, responsable de los efectos farmacológicos del NO sobre el músculo liso vascular. Los efectos vasodilatadores de todos los compuestos de fórmula (I) se antagonizaron por ODQ (con la única excepción de tres derivados para los que no se antagoniza una actividad vasorrelajante residual), este hallazgo experimental indica que el efecto biológico está mediado por la liberación de NO por la función nitrooxiéster, con la consiguiente activación de la guanilato ciclasa por NO y la consiguiente relajación del músculo liso. Naproxinod mostró un efecto similar, que presentó propiedades vasorrelajantes parciales ($E_{max} = 62 \pm 4$) y niveles de potencia del orden de 10 mM ($pCI_{50} = 5,28 \pm 0,01$). Sólo los compuestos del ejemplo 14, el ejemplo 18 y el ejemplo 20 mostraron acción vasorrelajante que no se antagonizó completamente por ODQ, lo que puede atribuirse por tanto a un mecanismo de acción independiente de NO, que además ya se ha descrito (Klein *et al.* Cardiovasc Res. 2007 75 390-397) para fármacos tales como celecoxib. Las propiedades de liberación de NO de los compuestos de la invención se confirmaron por los datos obtenidos tras la incubación de algunos compuestos representativos en homogenizado de hígado de rata (tabla 9; figuras 2-3). En este sustrato biológico, equipado intrínsecamente con la maquinaria enzimática necesaria para convertir la función nitrooxiéster en NO y adecuadamente enriquecido con los cofactores necesarios (GSH, NADH, NADPH), la incubación de alguno de los compuestos de la invención condujo a la producción dependiente del tiempo de nitrito, con un transcurso compatible con el perfil de los donadores de NO lentos. En este modelo experimental, la incubación de naproxinod condujo a una ligera liberación de nitritos, muy rápida, con un transcurso que no se relaciona fácilmente con un perfil de donador de NO similar al de los compuestos de la invención, que se caracterizan por un perfil que puede modularse más fácilmente y es compatible con la acción deseada.

Figura 2 – Curvas de concentración-respuesta vasorrelajante para el compuesto del ejemplo 4 en ausencia o presencia de ODQ.

Tabla 9: Valores de “liberación máxima” y de T1/2 en relación con la producción de nitrito en homogeneizado de hígado mediante compuestos representativos.

Compuesto	Liberación máxima (%)	T _{1/2}
SNP	100	13,5 \pm 1,9
Nicorandil	18 \pm 2	27,8 \pm 8,2
Ejemplo 2	26 \pm 7	68,7 \pm 12,5
Ejemplo 37	25 \pm 3	42,8 \pm 6,9
Ejemplo 38	28 \pm 3	60,7 \pm 8,7
Ejemplo 39	30 \pm 1	68,2 \pm 8,5
Ejemplo 42	52 \pm 8	84,4 \pm 11,9
NO-naproxeno	20 \pm 1*	8,6 \pm 2,9

*La “liberación máxima” ya se había alcanzado a los 30 min (véase la figura 3), SNP: nitroprusiato de sodio.

Figura 3 – Incremento dependiente del tiempo de la concentración de nitrito tras la incubación del compuesto en el ejemplo 42, naproxinod o SNP en homogeneizado de hígado de rata.

Evaluación *in vivo* de actividad antiinflamatoria y analgésica

5 Se usaron ratas Wistar (150-200 g) y ratones albinos Swiss macho (23-25 g).

10 Prueba de constricción abdominal. Se determinó la actividad antinociceptiva mediante la prueba de contracción abdominal de ratón usando ácido acético (0,6%), que induce contorsión, según el método de Koster (Fed. Proc., 1959, 18, 412-418). Se contó el número de movimientos de estiramiento durante 10 minutos, comenzando 5 minutos tras la inyección de ácido acético. En la tabla 10 se muestran los resultados relacionados con la actividad analgésica en la prueba de constricción abdominal con compuestos representativos de la invención.

15 Prueba de edema inducido por carragenano. Se determinó el umbral nociceptivo en la rata con un analgesímetro, tal como describe Leighton *et al.* (Br. J. Pharmacol., 1988, 93, 553-560), se midió la presión antes del tratamiento y tras 30 y 60 min. Para reproducir el estado inflamatorio en la rata, se administró carragenano por vía i.p. (0,1 ml, 1%) 4 h antes de la prueba.

20 Prueba del volumen de edema. Se midieron los volúmenes de patas de rata usando un pletismómetro. Cuatro horas tras inyectar el 1,0% de carragenano (inyección de 0,1 ml), se midió el volumen de la pata trasera derecha y se comparó con el de controles tratados con una disolución de solución salina/carragenano. Se les administraron a las ratas los compuestos de prueba 3,5 horas tras el carragenano. Los resultados se facilitan como el volumen de pata expresado en ml. En la tabla 11 se muestran los resultados relacionados con la actividad analgésica y antiedémica en la prueba de carragenano para algunos compuestos representativos de la invención.

25 Tabla 10: Resultados obtenidos con compuestos representativos en la prueba de constricción abdominal inducida por ácido acético

Compuesto administrado	Dosis mg/kg	N.º de contorsiones
CMC	-	30,7±2,3
Ejemplo 3	20	17,1±2,3
Ejemplo 3	40	9,4±2,5
Ejemplo 4	40	17,7±2,3
Ejemplo 8	20	16,9±2,4
Ejemplo 9	20	18,4±3,1
Ejemplo 12	40	25,1±2,3
Ejemplo 13-II	40	14,7±2,5
Ejemplo 16	40	24,9±3,0
Ejemplo 18	3	26,9±2,6
Ejemplo 18	10	21,3±2,5
Ejemplo 18	20	18,1±3,0
Ejemplo 18	40	13,5±2,8
Ejemplo 20	40	19,8±2,4
Ejemplo 32	10	22,8±3,0
Ejemplo 32	20	14,6±2,7
Ejemplo 37	10	19,1±2,7
Ejemplo 37	20	15,2±3,3
Ejemplo 37-II	40	18,2±3,1
Ejemplo 38	40	25,3±3,6
Ejemplo 38-II	20	26,8±3,2
Ejemplo 38-II	40	17,3±3,5
Ejemplo 39	20	26,3±3,4
Ejemplo 39-II	20	24,8±3,0

30 La prueba se llevó a cabo usando 10 animales en el grupo tratado y 20 en el grupo control (CMC); todos los compuestos se administraron v.o. con la excepción del compuesto del ejemplo 8, que se administró i.p.

35 La comparación de los datos *in vitro* facilitada en las tablas 7-8 con los datos *in vivo* en la tabla 10 muestra que para los fines de actividad farmacológica *in vivo* para los compuestos de la invención, no sólo es importante la potencia *in vitro*, sino también las características de solubilidad y de biodisponibilidad, tal como puede observarse comparando por ejemplo los datos respectivos relacionados con el ejemplo 18 con otros compuestos *in vitro* que son mucho más potentes, tales como los de los ejemplos 3 y 37.

Tabla 11: Resultados obtenidos con compuestos representativos y patrones en la prueba de carragenano

		Peso soportado (g)			Volumen de edema (ml)
		Antes del tratamiento	Tras el tratamiento		
Compuesto administrado	Dosis (mg/kg)		30 min	60 min	
CMC	-	63,2±2,8	61,6±2,8	62,7±2,8	1,36±0,04
Carragenano	-	31,2±3,1	33,4±3,5	22,9±3,7	2,59±0,02
Ejemplo 3	40	32,6±2,7	54,1±3,7	38,7±3,1	2,17±0,08
Ejemplo 37	10	34,7±2,7	55,1±4,7	52,6±4,0	1,87±0,07
Ejemplo 37-II	20	32,5±3,4	46,8±3,7	38,7±3,3	2,08±0,07
Ejemplo 41	20	30,9±2,8	49,2±3,7	50,7±3,8	1,85±0,08
Celecoxib	10	30,9±2,6	52,9±3,1	48,3±3,4	1,91±0,04
Naproxcinod	10	33,5±3,7	47,9±3,5	46,2±3,8	1,95±0,07
Naproxcinod	30	32,7±3,8	48,2±2,8	43,9±3,7	1,88±0,07

Se realizó la prueba usando 6 animales por grupo, todos los compuestos se administraron v.o. 30 min antes de la prueba. El carragenano se administra 2 h antes de la prueba. Se encontró que el compuesto del ejemplo 41 es eficaz incluso tras 120 min (45,2±4,1).

5 Tabla 12: Resultados obtenidos con compuestos representativos en la prueba de dolor crónico de osteoartritis inducida por MIA.

Compuesto administrado	Peso soportado (g)				
	Antes del tratamiento	Tras el tratamiento			
		30 min	4 h	24 h	36 h
CMC	61,2±3,0	58,7±2,9	62,6±3,1	63,4±3,3	59,6±3,2
MIA	32,6±2,9	30,4±3,1	33,5±2,9	31,2±3,2	33,7±2,9
Ejemplo 37	34,6±3,1	45,1±3,7	39,1±3,5	33,8±3,7	N.D.
Ejemplo 37-II	33,5±2,6	51,2±3,9	50,3±3,8	48,1±3,3	47,4±3,3

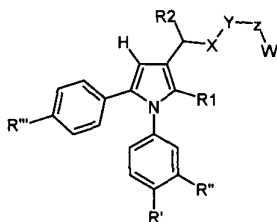
10 Los compuestos se administraron v.o. a una dosis de 20 mg/kg dos veces al día durante 14 días. Se inyecta yodoacetato de monosodio (MIA), 2 mg en 25 µl en la rodilla izquierda de las ratas anestesiadas, la prueba se lleva a cabo según la bibliografía. Cada experimento representa el valor medio para 5 animales.

N.D.: No determinado.

15

REIVINDICACIONES:

1. Compuesto de fórmula (I), un solvato del mismo o sal farmacéuticamente aceptable:

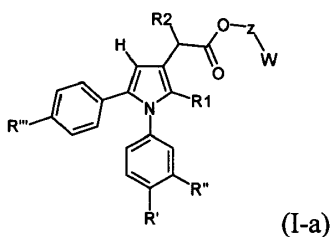


5

Compuesto de fórmula (I)

en la que:

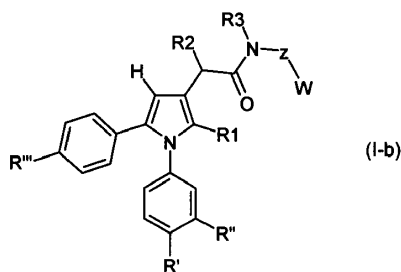
- 10 - el sustituyente en posición 1 del anillo de pirrol es un fenilo, sustituido en las posiciones *meta* y *para* con grupos R' y R'' seleccionados independientemente de: hidrógeno (-H), flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), metilo (-CH₃), trifluorometilo (-CF₃), metoxilo (-OCH₃), tiometilo (-SCH₃);
- 15 - el sustituyente R1 se selecciona independientemente de los siguientes grupos: metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), trifluorometilo (-CF₃), hidroximetilo (-CH₂OH), metoximetilo (-CH₂OCH₃);
- el sustituyente en posición -3 del anillo de pirrol es una cadena, en la que los grupos X, Y, Z, W y R2 tienen los siguientes significados:
- 20 X se selecciona de los grupos: carbonilo -(C=O)-, -(CHR₃)- en el que R₃ es tal como se define más adelante en el presente documento;
- 25 Y se selecciona de un átomo de oxígeno (-O-) o el grupo -NR₃- en el que R₃ es tal como se define más adelante en el presente documento;
- Z se selecciona de un carbonilo -(C=O)-, un grupo -(CHR₃)-, un grupo [-CH(COOH)-] o un grupo -(NR₃)- en el que R₃ es tal como se define más adelante en el presente documento;
- 30 W es una cadena alifática saturada con de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, sustituida con uno o dos grupos nitroéster (-O-NO₂);
- R2 se selecciona independientemente de los grupos: hidrógeno (-H), hidroxilo (-OH), metoxilo (-OCH₃) o amino (-NHR₃);
- 35 en la que en los grupos mencionados anteriormente en los que R₃ está presente, los grupos R₃ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de: hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), isopropilo [-CH₂(CH₃)₂];
- 40 el grupo R''' se selecciona independientemente de: metilsulfonilo (-SO₂Me) y sulfonamido (-SO₂NH₂); siempre que:
- cuando X es un grupo C=O e Y es un átomo de oxígeno (-O-), Z no es un grupo carbonilo (C=O);
- 45 -cuando X es un grupo -(CHR₃)-, Y no es un grupo -(CHR₃)-;
- 50 incluyendo los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) en la forma (R) o (S), las mezclas racémicas respectivas y mezclas enriquecidas con dichos enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) en los que cada centro quiral puede estar independientemente en la configuración (R) o (S), las respectivas mezclas diastereoisoméricas (1:1) o las mezclas enriquecidas.
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
- 55 en la que el grupo X es un carbonilo -(C=O)- y el grupo Y es un átomo de oxígeno (-O-):



en este caso el compuesto de fórmula (I) es un éster de fórmula (I-a), en la que el grupo Z es un grupo $-(CHR_3)-$ y en la que R_3 y los otros sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

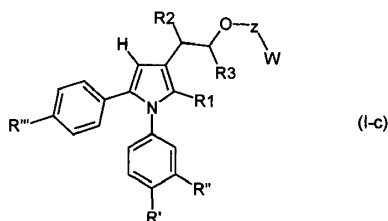
en la que el grupo X es un carbonilo (C=O) y el grupo Y es un grupo $-NR_3-$:



en este caso el compuesto de fórmula (I) es un amida de fórmula (I-b), en la que el grupo Z es un grupo $-(CHR_3)-$ o un grupo $[-CH(COOH)-]$ y en la que R_3 y los otros sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

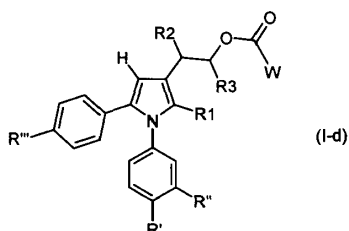
en la que el grupo X es un grupo $-(CHR_3)-$ y el grupo Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$:



en este caso el compuesto de fórmula (I) es un éter de fórmula (I-c), en la que el grupo Z es un grupo $-(CHR_3)-$ y R_3 y los otros sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en la que X es un grupo $-(CHR_3)-$, el grupo Y es un átomo de oxígeno $(-O-)$ y el grupo Z es un grupo carbonilo (C=O):

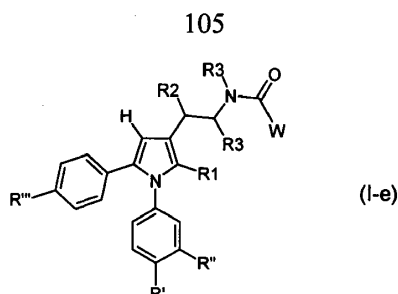


en este caso el compuesto de fórmula (I) es un éster de fórmula (I-d), en la que W, R_3 , R_2 y los otros

sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

5 en la que el grupo X es un grupo $-(CHR_3)-$ y el grupo Y es un grupo $-NR_3-$ y el grupo Z es un grupo carbonilo (C=O):



10 en este caso el compuesto de fórmula (I) es un amida de fórmula (I-e), en la que W, R₃, R₂ y los otros sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

7. Formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-6, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

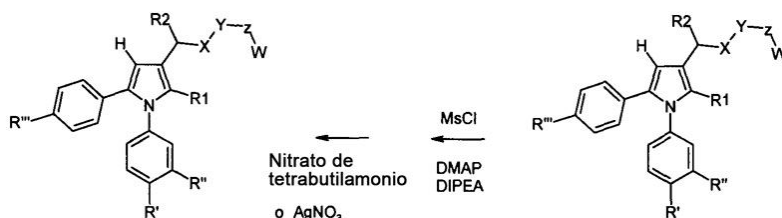
15 8. Formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1-6, un solvato o sal del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por COX-2, en particular artritis OA y RA, trastornos inflamatorios del tracto respiratorio, del tracto genitourinario, fibromialgia, lupus eritematoso, psoriasis, inflamaciones gastrointestinales.

20 9. Formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1-6, un solvato o sal del mismo opcionalmente en combinación con otros analgésicos para su uso en el tratamiento del dolor, tal como dolor dental, dolor posoperatorio, dolor neuropático y dolor inducido por cáncer.

25 10. Formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1-6, un solvato o sal del mismo para su uso en tratamiento farmacológico de formas precancerosas y cancerosas tales como tumores gástricos, hepáticos, pancreáticos, esofágicos, de colon, de mama, de vejiga y de pulmón.

30 11. Método para preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante la reacción con cloruro de mesilo y DIPEA en presencia de DMAP, seguido por la reacción con tetrabutilamonio o nitrato de plata, en DCM o tolueno, a temperaturas de entre 0°C y la temperatura de reflujo,

35

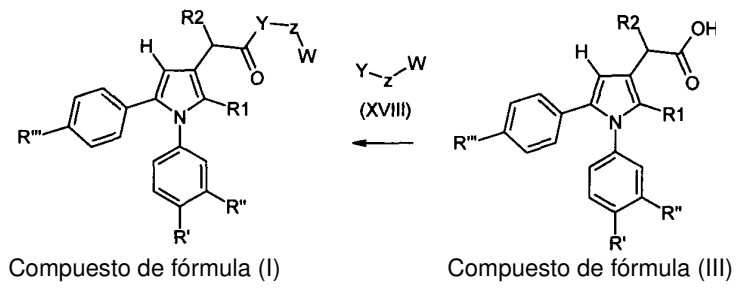


Compuesto de fórmula (I)

Compuesto de fórmula (II)

40 en el que los sustituyentes tienen los mismos significados que se asignaron en la reivindicación 1 a los compuestos de fórmula (I) y W' es una cadena alifática saturada con de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, sustituida con uno o dos grupos hidroxilo.

45 12. Método para preparar un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 2 y 3, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado de nitrato de fórmula (XVIII), en presencia de EDC y DMAP, en un disolvente tal como DCM, o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con cloroforniato de etilo o *iso*-butilo, en presencia de una base tal como N-metilmorfolino o trietilamina en THF, DCM o dimetilformamida (DMF) seguido por adición del derivado de nitrato de fórmula (XVIII),



5 en el que los sustituyentes tienen los mismos significados que se asignaron en la reivindicación 1 a los compuestos de fórmula (I).