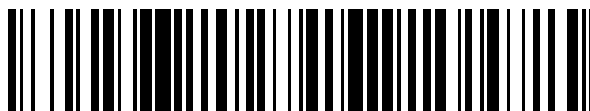


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 158**

51 Int. Cl.:

C07D 207/333 (2006.01)

C07D 207/335 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2009 PCT/US2009/053923**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10019903**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2009 E 09807378 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2318006**

54 Título: **Nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutación reductasa como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

15.08.2008 US 89313 P

21.11.2008 US 116982 P

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

26.04.2017

73 Titular/es:

NIVALIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

**3122 Sterling Circle
Boulder CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**WASLEY, JAN;
ROSENTHAL, GARY J.;
SUN, XICHENG;
STRONG, SARAH y
QIU, JIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 610 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutación reductasa como agentes terapéuticos

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica las ventajas de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/116,982, presentada el 21 de noviembre de 2008 y de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/089,313, presentada el 15 de agosto de 2008.

10

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos inhibidores pirrólicos de S-nitrosoglutación reductasa, composiciones farmacéuticas que comprenden tales inhibidores, y métodos para la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

15

Antecedentes de la invención

El compuesto químico óxido nítrico es un gas con la fórmula química NO. El NO es una de las pocas moléculas de señalización gaseosas conocidas en sistemas biológicos, y desempeña un papel importante en el control de diversos sucesos biológicos. Por ejemplo, el endotelio usa NO para señalar el músculo liso circundante en las paredes de las arteriolas para su relajación, dando como resultado vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo a tejidos hipóxicos. El NO también está implicado en la regulación de la proliferación del músculo liso, la función plaquetaria, neurotransmisión, y desempeña un papel en la defensa del hospedador. Aunque el óxido nítrico es altamente reactivo y tiene un periodo de duración de unos pocos segundos, se puede difundir tanto libremente a través de membranas como unirse a muchas dianas moleculares. Estos atributos hacen que NO sea una molécula de señalización ideal capaz de controlar sucesos biológicos entre células adyacentes y dentro de las células.

20

25

El NO es un gas de radicales libres, lo que hace que sea reactivo e inestable, por lo que NO tiene un periodo de duración breve in vivo, con una vida media de 3-5 segundos en condiciones fisiológicas. En presencia de oxígeno, el NO se puede combinar con tioles para generar una clase biológicamente importante de aductos de NO estables denominados S-nitrosotioles (SNO). Se ha postulado que este grupo estable de NO actúa como una fuente de NO bioactivo y, como tal, parece tener una importancia fundamental para salud y enfermedad, dada la importancia del NO en la homeostasis celular (Stamler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 7674-7677 (1992)). Los SNO proteicos desempeñan amplias funciones en la función del sistema cardiovascular, respiratorio, metabólico, gastrointestinal, inmune y nervioso central (Foster et al., 2003, Trends in Molecular Medicine, Volumen 9, Número 4, abril de 2003, páginas 160-168). Uno de los SNO más estudiados en los sistemas biológicos es el S-nitrosoglutación (GSNO) (Gaston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 10957-10961 (1993)), un regulador fundamental emergente en la señalización de NO ya que es un agente de trans-nitrosación eficaz y parece que mantiene un equilibrio con otras proteínas S-nitrosadas (Liu et al., 2001) dentro de las células. Teniendo en cuenta esta posición fundamental en el continuo NO-SNO, el GSNO proporciona una diana terapéutica prometedora a tener en consideración cuando la modulación de NO está farmacológicamente garantizada.

30

35

40

A la vista de esta comprensión de GSNO como un regulador fundamental de los niveles de homeostasis de NO y de SNO celular, algunos estudios se han centrado en el examen de la producción endógena de proteínas GSNO y SNO, que se produce corriente abajo de la producción del radical NO por enzimas de óxido nítrico sintetasa (NOS). Más recientemente ha habido una comprensión cada vez mayor de catabolismo enzimático de GSNO que tiene un papel importante en el gobierno de las concentraciones disponibles de GSNO y en consecuencia de NO y SNO disponibles.

45

De forma fundamental para esta comprensión del catabolismo de GSNO, algunos investigadores han identificado recientemente una S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR) altamente conservada (Jensen et al., Biochem J., 331:659-668 (1998); Liu et al., Nature, 410: 490-494 (2001)). GSNOR también se conoce como formaldehído deshidrogenasa dependiente de glutatión (GS-FDH), alcohol deshidrogenasa 3 (ADH-3) (Uotila y Koivusalo, Coenzymes and Cofactors., D. Dolphin, ed. pp. 517-551 (New York, John Wiley & Sons, 1989)), y alcohol deshidrogenasa 5 (ADH-5). De forma importante, GSNOR muestra una actividad mayor hacia GSNO que otros sustratos (Jensen et al., 1998; Liu et al., 2001) y parece que media la actividad de desnitrosación importante de proteínas y péptidos en bacterias, plantas y animales. Parece que GSNOR es la enzima de metabolización de GSNO principal en eucariotas (Liu et al., 2001). Por lo tanto, GSNO se puede acumular en compartimentos biológicos en los que la actividad de GSNOR es baja o ausente (por ejemplo, fluido de revestimiento de las vías respiratorias) (Gaston et al., 1993).

50

55

60

La deficiencia de levadura en GSNOR acumula proteínas S-nitrosiladas que no son sustratos de la enzima, lo que sugiere en gran medida que GSNO existe en equilibrio con proteínas de SNO (Liu et al., 2001). El control enzimático preciso con respecto a niveles ambientales de GSNO y por lo tanto proteínas de SNO aumenta la posibilidad de que GSNO/GSNOR pueda desempeñar papeles a través de un hospedador de funciones fisiológicas y patológicas incluyendo protección frente al estrés nitrosativo en el que el NO se produce en exceso de necesidades fisiológicas. De

65

hecho, GSNO se ha visto implicado de forma específica en procesos fisiológicos que varían desde el impulso de la respiración (Lipton et al., *Nature*, 413: 171-174 (2001)) a la regulación del regulador transmembrana de la fibrosis quística (Zaman et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 284: 65-70 (2001)), a la regulación del tono vascular, trombosis y función plaquetaria (de Belder et al., *Cardiovasc Res*. 1994 May; 28 (5): 691-4. (1994); Z. Kaposzta, A et al., *Circulation*; 106 (24): 3057 - 3062, 2002) así como defensa del hospedador (de Jesus-Berrios et al., *Curr. Biol.*, 13:1963-1968 (2003)). Otros estudios han encontrado que GSNOR protege a las células de levadura frente al estrés nitrosativo tanto in vitro (Liu et al., 2001) como in vivo (de Jesus-Berrios et al., 2003).

De forma colectiva con los datos sugieren que GSNOR es un ligando fisiológico primario para la enzima S-nitrosoglutatión reductasa (GSNOR), que cataboliza GSNO y en consecuencia reduce el SNO y NO disponibles en sistemas biológicos (Liu et al., 2001), (Liu et al., *Cell*, (2004), 116 (4), 617-628), y (Que et al., *Science*, 2005, 308, (5728): 1618-1621). Como tal como, está enzima desempeña un papel fundamental en la regulación local y sistémica del NO bioactivo. Dado que algunas alteraciones en la biodisponibilidad del NO se han relacionado con la patogénesis de numerosas patologías, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, trombosis, asma, trastornos gastrointestinales, inflamación y cáncer, algunos agentes que regulan la actividad de GSNOR son agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el desequilibrio del óxido nítrico.

En la actualidad, en la técnica existe una gran necesidad de diagnóstico, profilaxis, mejoras, y tratamientos para afecciones médicas que se relacionan con el aumento de la síntesis de NO y/o aumento de la bioactividad de NO. Además, existe una necesidad significativa de nuevos compuestos, composiciones y métodos para prevenir, mejorar o revertir otros trastornos asociados con NO. La presente invención satisfizo estas necesidades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1, 11, 17 y 23. Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de pirrol útiles como inhibidores de la S-nitrosoglutatión reductasa ("GSNOR"). La invención abarca sales farmacéuticamente aceptables. También se desvelan profármacos y metabolito de los inhibidores de GSNOR descritos. También se proporcionan por la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable adecuada.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la S-nitrosoglutatión reductasa en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar un trastorno mejorado con terapia dadora de NO en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar un trastorno proliferativo celular en un sujeto con necesidad del mismo. Un método de este tipo comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de GSNOR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco o metabolito del mismo, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de GSNOR puede ser un compuesto nuevo de acuerdo con la invención, o puede ser un compuesto conocido que anteriormente no se sabía que era un inhibidor de GSNOR.

Los métodos abarcan la administración con uno o más agentes activos secundarios. A la administración puede ser secuencial o en una composición de combinación.

Aunque algunos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento se pueden usar en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen algunos métodos y materiales adecuados.

Tanto el sumario anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativas y están destinadas a proporcionar detalles adicionales de las composiciones y métodos según se reivindican. Otros objetos, ventajas y nuevas características serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

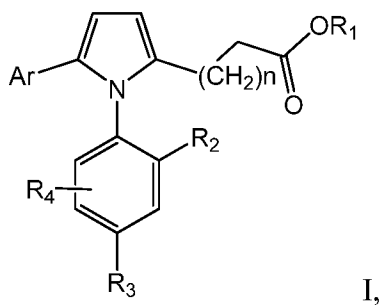
A. Visión general de la Invención

5 Hasta hace poco, se sabía que la S-nitrosoglutación reductasa (GSNOR) oxidada el aducto de formaldehído glutatión, S-hidroximetilglutatión. Desde entonces, la GSNOR se ha identificado en diversas bacterias, y levaduras, plantas y animales y está bien conservada. Las proteínas de *E. coli*, *S. cerevisiae* y macrófagos de ratón comparten aproximadamente un 60 % de la identidad de las secuencias de aminoácidos. La actividad de GSNOR (es decir, la descomposición del S-nitrosoglutatión cuando NADH está presente como un cofactor necesario) se ha detectado en *E. coli*, en macrófagos de ratón, en células endoteliales de ratón, en células de músculo liso de ratón, en levaduras, y en células HeLa, epiteliales y monocíticas humanas. La información del nucleótido de GSNOR humanos y de la secuencia de aminoácidos se puede obtener en las bases de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) con los n.ºs de Registro M29872, NM_000671. La información del nucleótido de GSNOR de ratón y la secuencia de aminoácidos se puede obtener en las bases de datos del NCBI con los n.ºs de Registro NM_007410. En la secuencia de nucleótidos, el sitio de inicio y el sitio de parada están subrayados. CDS se refiere a secuencia de codificación. SNP se refiere a polimorfismo de un solo nucleótido. Otras secuencias de nucleótidos de GSNOR y de aminoácidos relacionadas, incluyendo las de otras especies, se pueden encontrar en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0014697.

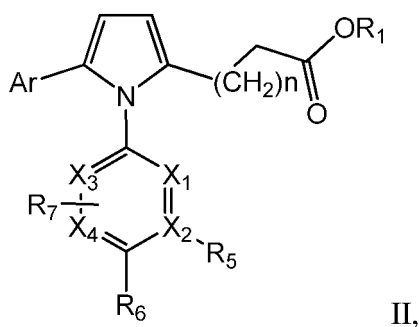
20 De acuerdo con la presente invención, se ha mostrado que GSNOR funciona *in vivo* e *in vitro* para metabolismo S-nitrosoglutatión (GSNO) y S-nitrosotioles proteicos (SNO) para modular la bioactividad de NO, mediante el control de los niveles intracelulares de compuestos dadores de NO de masa baja y para evitar que la nitrosilación de proteínas alcance niveles tóxicos.

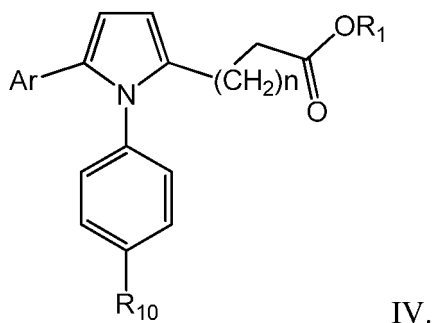
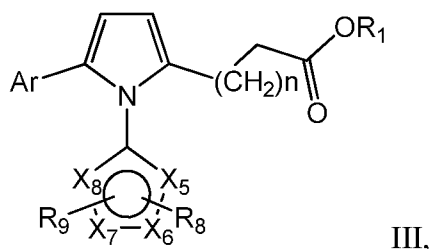
25 **[0020]** Basándose en esto, sigue que la inhibición de esta enzima potencia la bioactividad en todas las enfermedades en las que está indicada la terapia dadora de NO, inhibe la proliferación de células patológicamente proliferativas, y aumenta la bioactividad de NO en enfermedades a las que es beneficiosa.

30 La presente invención proporciona agentes farmacéuticos que son inhibidores potentes de GSNOR. En particular, se proporcionan análogos de pirrol sustituidos que son inhibidores de GSNOR que tienen las estructuras que se representan a continuación (Fórmula I - Fórmula IV), o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.



35





5 Algunos análogos de pirrol tri-sustituídos son potentes inhibidores de GSNOR. Como se usa en este contexto, el término "análogo" se refiere a un compuesto que tiene estructura química y función similar a la de los compuestos de Fórmula I-II que retienen el anillo de pirrol.

10 Algunos análogos de pirrol de la invención también pueden existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, así como estiren diversas formas tautoméricas, en particular las que se diferencian en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término "isómero" pretende incluir todas las formas isoméricas de un compuesto incluyendo formas tautoméricas del compuesto.

15 Algunos compuestos ilustrativos que tienen centros asimétricos pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto puede existir en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención incluye compuestos en las formas de sus isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

20 Se debería indicar que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita, con cuñas, o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura incluye todos los estereoisómeros del compuesto descrito.

25 De acuerdo con la invención, los niveles de la S-nitrosoglutatión reductasa en la muestra biológica se pueden determinar con los métodos que se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0014697. La expresión "muestra biológica" incluye, pero no se limita a, muestras de sangre (por ejemplo, suero, plasma, o sangre completa), orina, saliva, sudor, leche de mama, secreciones vaginales, semen, folículos fibrosos, piel, dientes, huesos, uñas, u otras secreciones, fluidos corporales, tejidos o células.

30

B. Definiciones

35 Como se usa en el presente documento, los expertos habituales en la materia entenderán a lo que se refiere "aproximadamente" y variará hasta cierto punto en el contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no son evidentes para las personas con una experiencia habitual en la materia dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" a la referencia a hasta una cantidad superior o inferior a un 10 % del término en particular.

40 El término "alilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acetilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo al que se une un resto de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada.

40

45 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicados. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) pretende incluir, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un doble enlace. Algunos ejemplos de un grupo alqueno (C_2-C_8) incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno, e isoocteno. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un triple enlace. Algunos ejemplos de un grupo alquino (C_2-C_8) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquino puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_6) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo, y -O-neohexilo.

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por lo general de uno a seis átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 está sustituido con una amina de fórmula $-N(Rc)_2$, en la que cada aparición de Rc es independientemente -H o alquilo (C_1-C_6). Algunos ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros. Algunos ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen heterociclos de fenilo o arilo tales como, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "bioactividad" indica un efecto en uno o más procesos celulares o extracelulares (por ejemplo, a través de unión, señalización, etc.) que pueden influir en procesos fisiológicos o patofisiológicos.

El término "carbonilo" o "carboxi" o "carboxilo" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término " C_m-C_n " se refiere al número "m" de átomos de carbono con respecto al número "n" de átomos de carbono. Por ejemplo, el término " C_1-C_6 " se refiere a de uno a seis átomos de carbono (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6). El término " C_2-C_6 " incluye de dos a seis átomos de carbono (C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6). El término " C_3-C_6 " incluye de tres a seis átomos de carbono (C_3 , C_4 , C_5 o C_6).

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 14 miembros. En esta clase están incluidos grupos cicloalquilo que están fusionados con un anillo de benceno. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno, y tetrahidroheptaleno, (1s,3s)-biciclo[1,1.0]butano, biciclo[1,1.1]pentano, biciclo[2,1.1]hexano, biciclo[2,2.1]heptano, biciclo[2,2.2]octano, biciclo[3,1.1]heptano, biciclo[3,2.1]octano, biciclo[3,3.1]nonano, biciclo[3,3.2]decano, biciclo[3,3.3]undecano, biciclo[4,2.2]decano, biciclo[4,3.1]decano. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 en el que de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo C_1-C_6 está sustituido con un átomo de halógeno, que puede ser el mismo o diferente. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo, y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término, se refiere, a menos que se indique de otro modo, a un alquilo de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de los mismos, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo(s), O, N y S, se pueden colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Algunos ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, y -CH₂-CH=N-OCH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. Cuando un prefijo tal como (C₂-C₈) se usa para hacer referencia a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (de 2 a 8, en este ejemplo) pretende incluir también a los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₂ pretende incluir, por ejemplo, -CH₂OH (un átomo de carbono y un heteroátomo que sustituye a un átomo de carbono) y -CH₂SH.

Para ilustrar adicionalmente la definición de un grupo heteroalquilo, en el que el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo puede ser un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C₂-C₅) pretende incluir, por ejemplo -CH₂-O-CH₃ (un grupo oxialquilo C₃ con dos átomos de carbono y un oxígeno sustituyendo a un átomo de carbono), -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Algunos heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), y azufre (S).

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a sistemas de anillos de 3 a 14 miembros que son cualquiera de saturados, insaturados, o aromáticos, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, que incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden incluir un heterociclo o heteroarilo fusionado con un anillo de benceno. El heterociclo se puede unir a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono, cuando sea químicamente aceptable. Algunos heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidino, azetidino, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tienilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento a continuación.

El término "heterocicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "heteroalquilo." Además, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido por un grupo -OH. Algunos ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, y versiones ramificadas de los mismos.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoisómero" se refiere a un estereoisómero de un compuesto que está básicamente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro comprende una cantidad superior a aproximadamente un 80 % en peso de un

estereoisómero del compuesto y una cantidad inferior a aproximadamente un 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo superior a aproximadamente un 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente un 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o superior a aproximadamente un 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente un 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o superior a aproximadamente un 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto inferior a aproximadamente un 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento, "proteína" se usa como sinónimo de "péptido", "polipéptido", o "fragmento de péptido". Un polipéptido, proteína, péptido, o fragmento de péptido "purificados" está básicamente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la fuente de células, tejido, o sin células a partir de la que se obtiene la secuencia de aminoácidos, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros agentes químicos cuando se sintetizan químicamente.

Como se usa en el presente documento, "modular" pretende hacer referencia a un aumento o disminución de los niveles de un péptido o un polipéptido, o para aumentar o disminuir la estabilidad como actividad de un péptido o un polipéptido. El término "inhibir" pretende hacer referencia a una disminución de los niveles de un péptido o un polipéptido o para disminuir la estabilidad por actividad de un péptido o un polipéptido. En realizaciones preferentes, el péptido que se está modulado o inhibido es S-nitrosoglutatión (GSNO) o proteínas S-nitrosotioles (SNO).

Como se usa en el presente documento, los términos "óxido nítrico" y "NO" incluyen óxido nítrico sin carga y especies de óxido nítrico con carga, que incluyen en particular ion nitrosonio (NO⁺) e ion nitroxilo (NO⁻). La forma reactiva del óxido nítrico se puede proporcionar mediante óxido nítrico gaseoso. Algunos compuestos tienen la estructura X-NO_y en la que X es un resto de liberación, suministro o transferencia de óxido nítrico, incluyendo todos y cada uno de los compuestos de este tipo que proporcionan óxido nítrico a su sitio de acción pretendido en una forma activa para su finalidad pretendida, e Y es 1 o 2.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado por una agencia reguladora de un gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida por lo general para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante con excipiente, o portador con el que se administra el agente terapéutico e incluye, pero no se limitará a líquidos estériles tales como agua y aceites.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" de un inhibidor de GSNOR es un producto del compuesto desvelado que contiene un enlace iónico, y por lo general se produce haciendo reaccionar el compuesto desvelado con cualquiera de un ácido o una base, adecuados para administración a un sujeto. Una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, sales de adición de ácido que incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, arilalquilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, y tartratos; cationes de metales alcalinos tales como Li, Na, K, sales de metales alcalinotérreos tales como Mg o Ca, o sales diamina orgánica.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que comprende los compuestos desvelados en una forma adecuada para administración a un sujeto. Una composición farmacéutica de la invención se formula preferentemente para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Algunos ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral y parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, inhalación, tópica, transdérmica, transmucosal, y rectal.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a que uno cualquiera o más hidrogenados en el átomo designado está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se sucede, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Cuando a sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógeno ser el átomo están sustituidos. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

Algunos sustituyentes para los grupos mencionados como alquilo, heteroalquilo, alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno se pueden seleccionar a partir de la diversidad de grupos que incluyen -OR^d, =O, =NR^d, =N-OR^d, -NR^dR^{d'}, -SR^d, -halo, -SiR^dR^{d'}R^{d''}, -OC(O)R^d, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^dR^{d'}, -OC(O)NR^dR^{d'}, -NR^{d'}C(O)R^d, -NR^{d''}C(O)NR^dR^{d'}, -NR^{d''}SO₂NR^dR^{d'}, -NR^{d'}CO₂R^{d'}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^dC(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^dR^{d'}, -NR^{d'}SO₂R^d, -CN y -NO₂, en un número que varía de cero a tres, con los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes siendo a modo de ejemplo.

R^d, R^{d'} y R^{d''} cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) sin sustituir, heteroalquilo (C₁-C₈) sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre -halo, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tioalcoxi sin sustituir y aril alquilo (C₁-C₄) sin sustituir. Cuando R^d y R^{d'} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR^dR^{d'} puede representar 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo.

Por lo general, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, con esos grupos teniendo dos o más sustituyentes siendo a modo de ejemplo de la presente invención. Un radical alquilo o heteroalquilo puede estar sin sustituir o monosustituido. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo estará sin sustituir.

- 5 Algunos sustituyentes a modo de ejemplo para los radicales alquilo y heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-OR^d$, $=O$, $=NR^d$, $=N-OR^d$, $-NR^dR^{d'}$, $-SR^d$, -halo, $-SiR^dR^{d'}R^{d''}$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^{d'}$, $-OC(O)NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}C(O)R^d$, $-NR^{d''}C(O)NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}SO_2NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}CO_2R^d$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NR^dC(NH_2)=NH$, $-NHC(NH_2)=NR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}SO_2R^d$, $-CN$ y $-NO_2$, en los que R^d , $R^{d'}$ y $R^{d''}$ son como se ha definido anteriormente. Algunos sustituyentes habituales se pueden seleccionar entre: $-OR^d$, $=O$, $-NR^dR^{d'}$, -halo, $-OC(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^{d'}$, $-OC(O)NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}C(O)R^d$, $-NR^{d''}CO_2R^d$, $-NR^{d''}SO_2NR^dR^{d'}$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^dR^{d'}$, $-NR^{d''}SO_2R^d$ $-CN$ y $-NO_2$.

- De forma análoga, algunos sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre: -halo, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-NR^eR^{e'}$, $-SR^e$, $-R^e$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^{e'}$, $-C(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^{e'}$, $-NR^eC(O)R^e$, $-NR^eCO_2R^e$, $-NR^eC(O)NR^eR^{e'}$, $-NR^eSO_2NR^eR^{e'}$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NR^eC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^e$, $-S(O)R^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^{e'}$, $-NR^eSO_2R^e$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos.

- R^e , $R^{e'}$ y $R^{e''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) sin sustituir, heteroalquilo (C_1-C_8) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo (C_1-C_4) sin sustituir y ariloxialquilo (C_1-C_4) sin sustituir. Por lo general como un grupo arilo o heteroarilo tendrá de cero a tres sustituyentes, con esos grupos teniendo dos o más sustituyentes siendo a modo de ejemplo en la presente invención. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir o monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir.

- 25 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo en un grupo arilo o heteroarilo, como se describe en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar obscuramente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-J-(CH_2)-K-$, en la que J y K son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^f-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar obscuramente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR^f-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR^f-$. El sustituyente R^f en $-NR^f-$ y $-S(O)_2NR^f-$ se selecciona entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_8) sin sustituir.

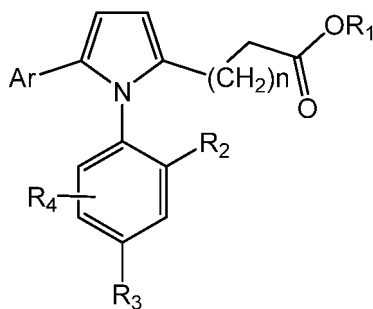
"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere por lo general a la cantidad necesaria para mejorar al menos un síntoma de un trastorno a prevenir, reducir, o tratar, como se describe en el presente documento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se refiere a los inhibidores de GSNOR de la presente invención, hará referencia a la dosificación del inhibidor de GSNOR que proporciona la respuesta farmacológica específica para la que se administra el inhibidor de GSNOR en un número significativo de sujetos con necesidad un tratamiento de este tipo. Se hace énfasis en que una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR que se administra a un sujeto en particular en un caso en particular no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones/enfermedades que se describen en el presente documento, aun cuando los expertos en la materia consideren que una dosificación de este tipo es una cantidad terapéuticamente eficaz.

C. Inhibidores de la S-Nitrosoglutación Reductasa

1. Compuestos de la invención

- 55 En uno de sus aspectos, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo:



de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 En realizaciones de la invención de fórmula I, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, arilo bicíclico, arilo bicíclico sustituido, heteroarilo bicíclico y heteroarilo bicíclico sustituido; R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ y CF₃; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carbamoilo, sulfamoilo, sulfamoilamino, alcoxi C₁-C₆, amino, aminometilo, acetamido, acetamido-2-metilo, 2-metoxiacetamido, propionamido, tetrahydrofurano-2-ilmetoxi, metilsulfamido, carboxilo, alquilamino C₁-C₆, 1H-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, metoxietilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, (dimetilamino)etilcarbamoilo, piridin-3-ilcarbamoilo, piridin-4-ilcarbamoilo, 6-metoxipiridin-3-ilcarbamoilo, piridazin-4-ilcarbamoilo y pirimidin-5-ilcarbamoilo; R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y n es 1.
- 10
- 15

- En realizaciones de la invención de fórmula I, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, aril-fenilo, aril-fenilo sustituido, heteroaril-fenilo, heteroaril-fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, aril-tiofenilo, aril-tiofenilo sustituido, heteroaril-tiofenilo, heteroaril-tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, aril-piridinilo, aril-piridinilo sustituido, heteroaril-piridinilo, heteroaril-piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, aril-tiazolilo, aril-tiazolilo sustituido; heteroaril-tiazolilo; heteroaril-tiazolilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, aril-pirimidinilo, aril-pirimidinilo sustituido, heteroaril-pirimidinilo, heteroaril-pirimidinilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, aril-furanilo, aril-furanilo sustituido, heteroaril-furanilo y heteroaril-furanilo sustituido.
- 20

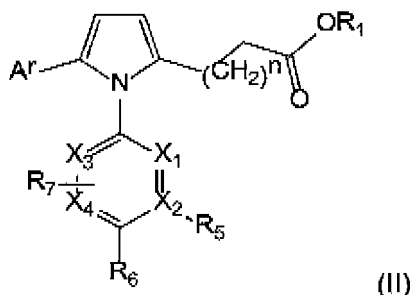
- En realizaciones de la invención de fórmula I, Ar es fenilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o furanilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituciones, en el que tales sustituciones se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆, amino, ciano, alquilo C₁-C₆, imidazolilo, metil imidazolilo, etil imidazolilo, furanilo, metiltio, nitro, triazolilo, tetrazolilo, carbamoilo, pirazolilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, 2-amino-2-oxoetoxi, ureido, morfolino, piridinilo, pirrolilo, metil sulfonamido, carbamoil fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, 3,5-dimetilisoxazolilo, carboximatoxi, hidroxiacetamido, metoxiacetamido, sulfamoilo, piperazinilo, oxoimidazolidinilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, metilpirazolilo, fenilo, tiazolilo, hidroxycarbamoilo, ciclopropilimidazolilo, carboxi, metilamino, metoximetilo, dimetilamino, hidroximetilimidazolilo, oxoimidazolidinilo, formamido, hidroxifenilo y tiofenilo.
- 25
- 30

- En realizaciones de la invención de fórmula I, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, tiazol-5-ilo, 4-hidroxifenilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-bromofenilo, 4-(furan-3-il)fenilo, fenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 4-yodofenilo, 3-metoxifenilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo, 5-carbamoiltiofen-2-ilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)fenilo, 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-ureidofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 4-(metilsulfonamido)fenilo, 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, naftalen-2-ilo, 3'-carbamoilbifenil-4-ilo, 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(carboximatoxi)fenilo, 4-(2-hidroxiacetamido)fenilo, 4-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-sulfamoilfenilo, 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenilo, 4-etoxifenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(furan-2-il)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, 4-amino-3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromotiofen-2-ilo, bifenil-4-ilo, 2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-ilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 4-carbamoil-2-metilfenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 3,5-dimetil-4-nitrofenilo, 4-amino-3,5-dimetilfenilo, 2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-ilo, 2-etoxi-4-fluorofenilo,
- 35
- 40
- 45
- 50

4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-(tiazol-5-il)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo,
 4-(hidroxicarbamoil)fenilo, 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 4-cloro-2-etoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 5 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-metoxifenilo, 2-metoxi- 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 4-cloro-2-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-3-ilo, 4-hidroxi-3-metilfenilo, 2- carbamoil-4-clorofenilo,
 2-acetamido-4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, ácido benzoico, 2,4-dimetoxifenilo, 4-cloro-2-propoxifenilo,
 4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenilo, 4-cloro-2- (metilamino)fenilo,
 4-cloro-2-(metoximetil)fenilo, 4-hidroxi-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-(dimetilamino)fenilo,
 4-(2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-ilo,
 10 4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-bromotiazol-2-ilo, 4-
 bromotiazol-2-ilo, 5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-cloro-2-formamidofenilo, 3-clorotiofen-2-ilo,
 4-formamido-2-metoxifenilo, 3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo, 5-(4-hidroxfenil)tiofen-2-ilo, 4-(tiofen-3-il)fenilo,
 5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo, 4-clorotiofen-2-ilo, 5-bromo-4-clorotiofen-2-ilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo y
 5-bromofuran-2-ilo.

15 En realizaciones de la invención de fórmula I, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo,
 5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, tiazol-5-ilo, 4-hidroxifenilo, 5-bro-
 motiofen-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-bromofenilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-
 fluoro-4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 4-yodofenilo, 3-metoxifenilo, 6-metoxipiridin-3-ilo,
 20 benzo[d]tiazol-6-ilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo,
 benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo, 5-carbamoiltiofen-2-ilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo,
 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(1H-1,2,4-tria-
 zol-1-il)fenilo, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1H-
 tetrazol-1-il)fenilo, 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-ureidofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo,
 25 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 4-(metilsulfonamido)fenilo, 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, naftalen-2-ilo, 3'-carbamoilbifenil-4-ilo,
 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(carboximatoxi)fenilo,
 4-(2-hidroxiacetamido)fenilo, 4-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-sulfamoilfenilo, 4-(piperazin-1-il)fenilo,
 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenilo, 4-etoxifenilo, 4-(metilsulfinil)fenilo, 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(furan-2-il)fenilo,
 4-(metilsulfonyl)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilo,
 30 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo,
 4-amino-3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromotiofen-2-ilo, bifenil-4-ilo,
 2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-ilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 4-carbamoil-2-metilfenilo,
 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo,
 4-cloro-2-metoxifenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo,
 35 3,5-dimetil-4-nitrofenilo, 4-amino-3,5-dimetilfenilo, 2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-ilo, 2-etoxi-4-fluorofenilo,
 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-(tiazol-5-il)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo,
 4-(hidroxicarbamoil)fenilo, 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1- il)fenilo, 3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 4-cloro-2-etoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-metoxifenilo, 2-metoxi- 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo,
 40 4-cloro-2-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-3-ilo, 4-hidroxi-3-metilfenilo, 2- carbamoil-4-clorofenilo,
 2-acetamido-4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, ácido benzoico, 2,4-dimetoxifenilo, 4-cloro-2-propoxifenilo,
 4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenilo, 4-cloro-2- (metilamino)fenilo,
 4-cloro-2-(metoximetil)fenilo, 4-hidroxi-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-(dimetilamino)fenilo,
 4-(2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-ilo,
 45 4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-bromotiazol-2-ilo, 4-
 bromotiazol-2-ilo, 5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-cloro-2-formamidofenilo, 3-clorotiofen-2-ilo,
 4-formamido-2-metoxifenilo, 3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo, 5-(4-hidroxfenil)tiofen-2-ilo,
 4-(tiofen-3-il)fenil-1,5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo, 4-clorotiofen-2-ilo, 5-bromo-4-clorotiofen-2-ilo,
 50 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo y 5-bromofura-n2-ilo.

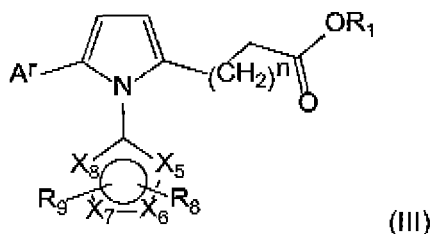
En uno de sus aspectos, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura que se muestra en la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo:



de acuerdo con la reivindicación 11.

En realizaciones de la invención de fórmula II, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo y tiazolilo sustituido.

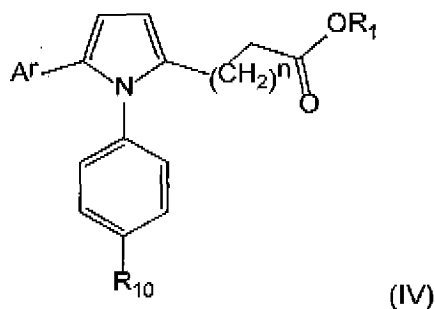
5 En uno de sus aspectos, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómeros del mismo:



de acuerdo con la reivindicación 17.

10 En realizaciones de la invención de fórmula III, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, arilo bicíclico, arilo bicíclico sustituido, heteroarilo bicíclico y heteroarilo bicíclico sustituido.

15 En uno de sus aspectos, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura mostrada en la Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo para su uso en un método de tratamiento:



20 de acuerdo con la reivindicación 23.

En realizaciones de la invención de fórmula IV, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo y tiazolilo sustituido.

25 En realizaciones de la invención de fórmula IV, Ar se selecciona entre fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 1H-imidazol-1-il-fenilo, 2-metil-1H-imidazol-1-il-fenilo, 1H-imidazol-1-il-tiofen-2-ilo y 2-metil-1H-imidazol-1-il-tiofen-2-ilo.

30 Cuando se muestra que un enlace para un sustituyente cruza un enlace que conecta los átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Algunas combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

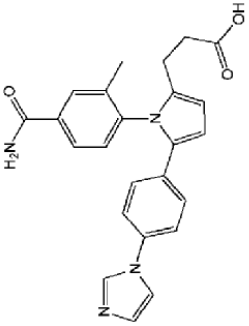
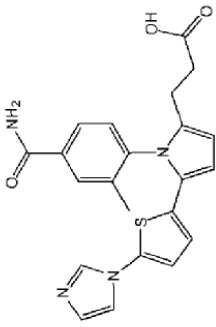
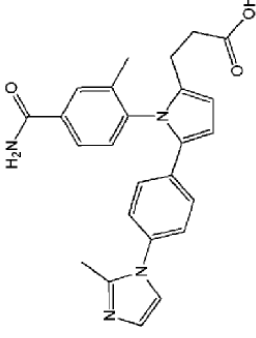
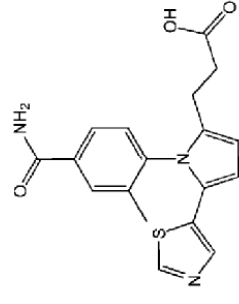
35 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de forma racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. En los compuestos que se describen en el presente documento también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la
40 presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas, y geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica o forma isomérica específicas se indique de forma específica. También se considera que todos los tautómeros de
45 compuestos mostrados o descritos forman parte de la presente invención.

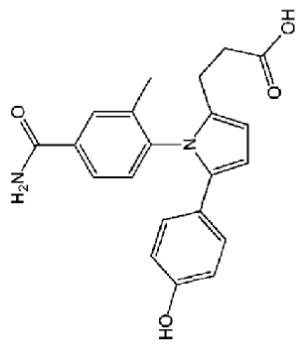
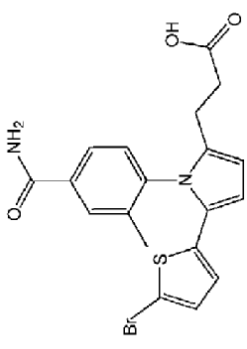
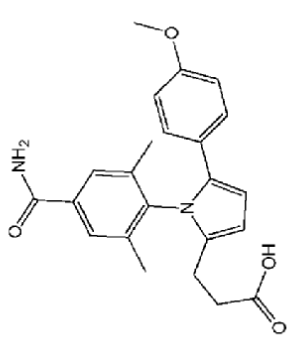
- Se debe observar que algunos isómeros que surgen a partir de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique de otro modo. tales isómero se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas clásicas de separación y mediante síntesis controlada de forma estereoquímica. Además, las estructuras y otros compuestos y restos que se analizan en la presente solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Algunos alquenos pueden incluir, cuando sea apropiado, cualquiera de las geometrías E o Z.

2. Inhibidores de GSNOR representativos

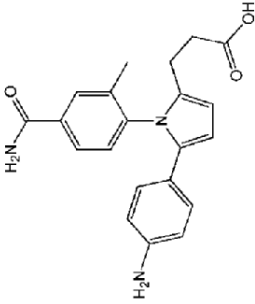
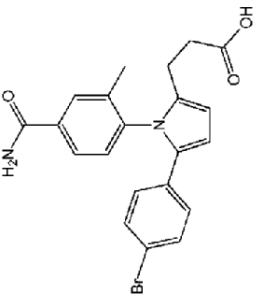
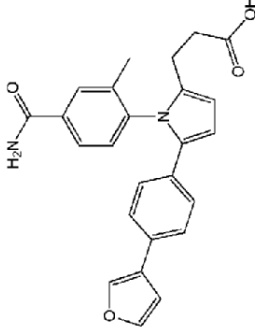
- La Tabla 1 que sigue a continuación enumera nuevos análogos de pirrol representativos de Fórmula I útiles como inhibidores de GSNOR de la invención. Los métodos sintéticos que pueden usarse para preparar cada uno de los compuestos, identificados en la Tabla 1 (es decir Esquema 1, Esquema 2, etc.) se detallan más adelante. En algunos casos, si el material de partida o intermedio de un esquema no está disponible en el mercado, entonces un método correspondiente (llamado Método 1, Método 2, etc.) describe la síntesis de ese material de partida o intermedio. La Tabla 1 proporciona el número de Esquema, define los materiales de partida mostrados en los Esquemas y donde es necesario proporciona el número de método que se corresponde a la síntesis de un intermedio o material de partida. En la Tabla 1 también se incluyen datos de espectrometría de masas de apoyo para cada compuesto. La actividad del inhibidor de GSNOR se determinó mediante el ensayo que se describe en el Ejemplo 2 y se obtuvieron valores de CI_{50} se obtuvieron. Los compuestos inhibidores de GSNOR 1-198 de la Tabla 1 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente $<100 \mu M$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 1-42, 69-71, 73-77, 79-81, 84-86, 92-103, 105-108, 110, 112-118, 120, 123-142, 144-164, 166-168, 170-172, 175-181, 183, 185-198 de la Tabla 1 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente inferior a $5,0 \mu M$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 1-25, 69, 75-76, 80, 84-86, 92-94, 96-99, 101-103, 105-106, 110, 112-116, 118, 120, 124-126, 128-131, 133-137, 139-141, 144, 146, 149-150, 152, 154-157, 162-163, 166-168, 170-172, 175-180, 186-192, 194 y 196-197 de la Tabla 1 tuvieron un valor de CI_{50} de aproximadamente inferior a $1,0 \mu M$.

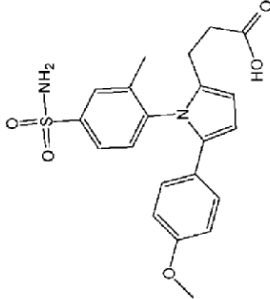
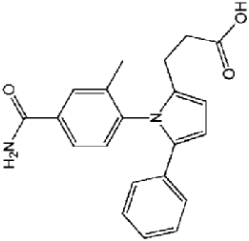
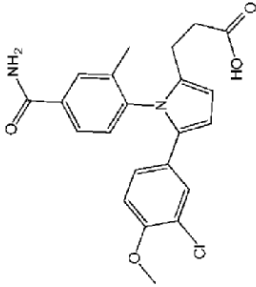
Tabla 1

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
1		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃	414,5	415,1	Esquema 5, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H
2		ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	420,5	421,1	Esquema 9b, Ar= 1H-imidazol-1-il
3		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃	428,5	429,1	Esquema 9a, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-il
4		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	355,4	356,1	Esquema 1, R2 = tiazol-5-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

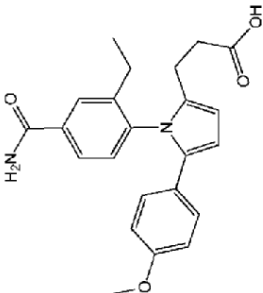
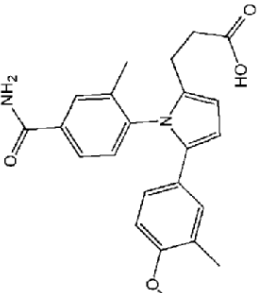
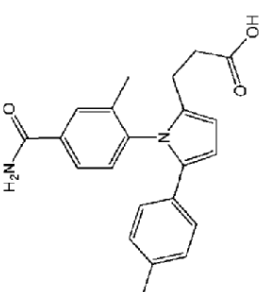
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
5		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	364,4	365,1	Esquema 1, R2 = 4-hidroxi-fenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
6		ácido 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₃ S	433,3	433, 435	Esquema 1, R2 = 5-bromotiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
7		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 4-carbamoyl-2,6-dimetilfenilo

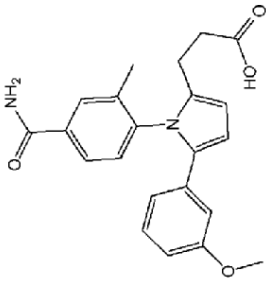
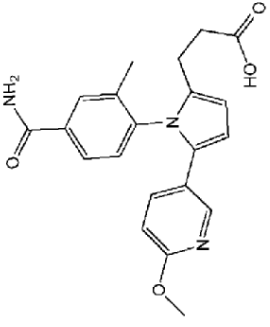
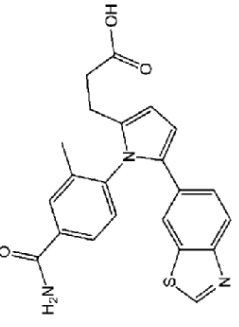
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
8		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	387,4	388,2	Esquema 5, Ar1=4-hidroxi-2-metilfenilo, R= H
9		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-m-etoxifenil)-1H-pirrol-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 4-carbamoil-2- metilfenilo
10		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-clorofenil)-5-(4-m-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	398,8	398,9	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 4-carbamoil-2- clorofenilo / Método 1

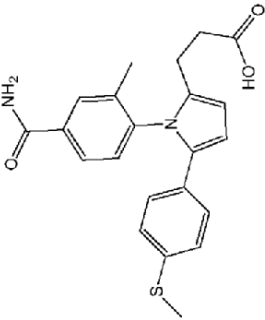
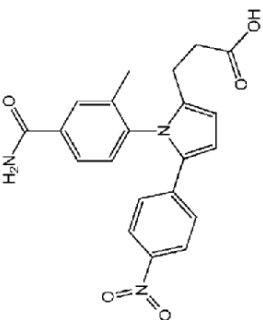
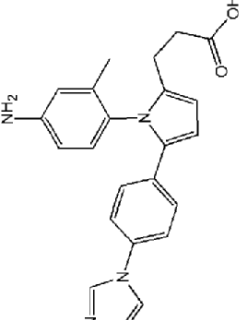
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
11		ácido 3-(5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	363,4	364,1	Esquema 4, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenil
12		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	427,3	427,1, 429,1	Esquema 6, Ar2 = 4-bromofenilo
13		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(furan-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄	414,5	415,1	Esquema 3, R8 = furan-3-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

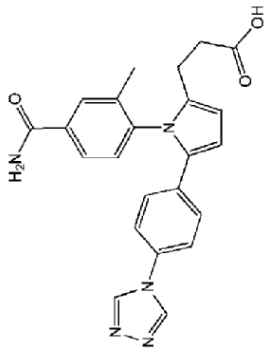
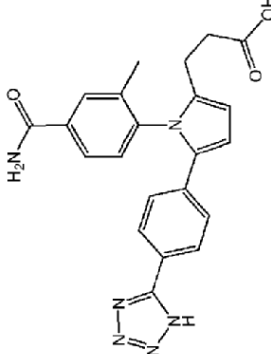
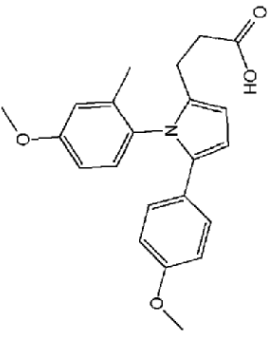
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
14		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-sulfamoiifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	414,5	(M-H ⁺)- 413,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi- fenilo, R1 = 2-metil-4-sulfa- molifenilo
15		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348,4	349,2	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 =4-carbamoi-2-metilfenilo
16		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	412,9	413,1	Esquema 6, Ar2 = 3-cloro-4-metoxifenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
17		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₄	396,4	397,1	Esquema 6, Ar2 = 3-fluoro-4-metoxifenilo
18		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cianofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	373,4	374,1	Esquema 1, R2 = 4-cianofenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
19		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	398,8	399,1	Esquema 1, R2 = 3-cloro-4-hidroxifenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

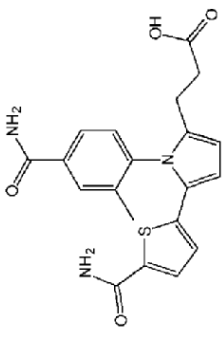
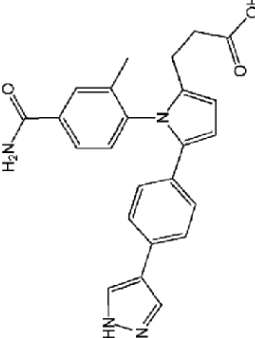
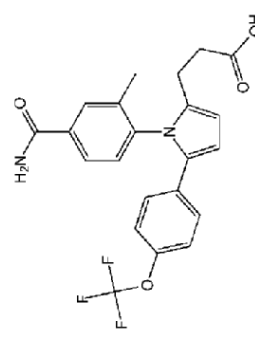
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
20		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-etilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,1	Esquema 1, R2 = 4-4-carbamoil-2-4-carbamoil-2-etilfenilo
21		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-3-metilfenilo
22		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-yodofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ I ₂ N ₂ O ₃	474,3	475,0	Esquema 1, R2 =4-yodofenilo, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo

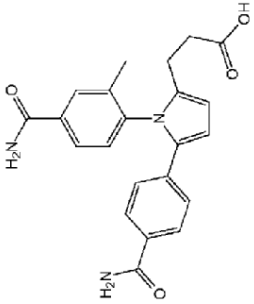
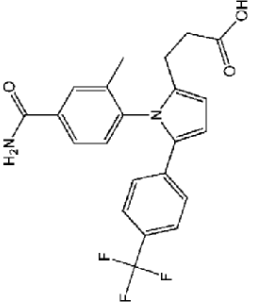
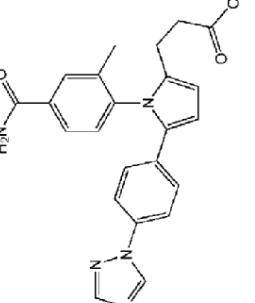
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
23		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 3-metoxi- fenilo, R1 = 4-carbamoyl-2- metilfenilo
24		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	379,4	380,1	Esquema 2, R2 = 6-metoxipiridin-3-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2- metilfenilo
25		ácido 3-(5-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	405,5	406,1	Esquema 19, Ar2 = benzo[d]h- azol-6-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
26		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H22N2O3S	394,5	395,1	Esquema 6, Ar2 =4-(metilto)fenilo
27		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H19N3O5	393,4	394,1	Esquema 1, R2 = 4-nitrofenilo, R1 =4-carbamoyl-2-metil-fenilo
28		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H22N4O2	386,4	387,2	Esquema 20, (Etapa 1, compuesto 20B, Ar2 = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo), donde 20A es el compuesto N.º 1 en esta tabla

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
29		ácido 3-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenil)-1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C23H21N5O3	415,4	416,2	Esquema 11
30		ácido 3-(5-(4-(2H-tetrazol-5-yl)fenil)-1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C22H20N6O3	416,4	417,1	Esquema 26, (26C)
31		ácido 3-(1-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C22H23NO4	365,4	366,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi- fenilo, R1 = 4-metoxi-2- metilfenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
32		ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	392,4	(M-H) ⁻ 391,0	Esquema 6, Ar2 = benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo
33		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₃	400,3	400,1, 402,1	Esquema 5 a 5C (Ar1 = 4-hidroxi-2-metilfenilo), seguido de etapa final del Esquema 5
34		ácido 3-(5-(6-(1H-imidazol-1-yl)piridin-3-yl)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	415,4	416,0	Esquema 2, R2 = 6-(1H-imidazol-1-yl)piridin-3-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo / Método 2

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
35		3-(1-(4-carbamoyl-2-methylfenil)-5-(5-carbamoyltiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C20H19N3O4S	397,4	398,0	Esquema 2, R2 = 5-carbamoyltiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
36		ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C24H22N4O3	414,5	415,1	Esquema 3, R8 = 1 H-pirazol-4-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metil-fenilo
37		3-(1-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C22H19F3N2O4	432,4	433,1	Esquema 6, Ar2 = 4-(trifluorometoxi)fenilo

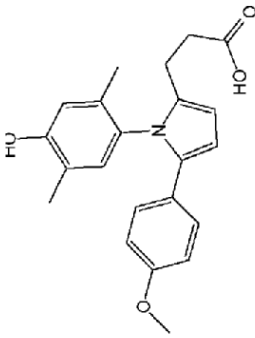
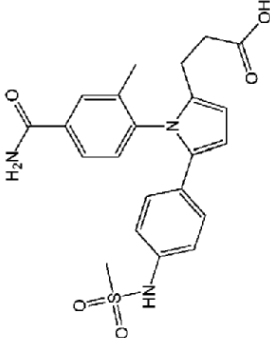
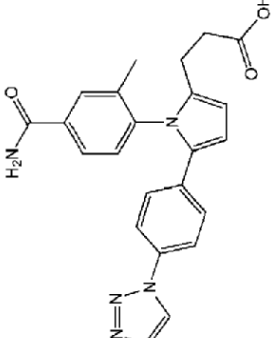
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
38		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-carbamoylfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	391,4	(M-H) ⁺ 390,1	Esquema 2, R2 = 4-carbamoylfenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
39		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃	416,4	417,0	Esquema 6, Ar2 = 4-(trifluorometil)fenilo
40		3-(5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	415,4	416,1	Esquema 9a, Ar = 1 H-1,2,4-triazol-1-il

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
41		ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C24H22N4O3	414,5	415,1	Esquema 9a, Ar = 1H-pirazol- 1-ilo
42		ácido 3-(5-(4-(2-amino-2-oxoetoxil)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H23N3O5	421,4	422,1	Esquema 7, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
43		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C25H24N4O3	428,5	429,2	Esquema 3, R8 = 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo

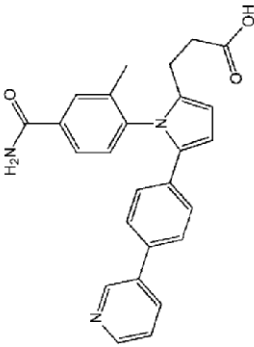
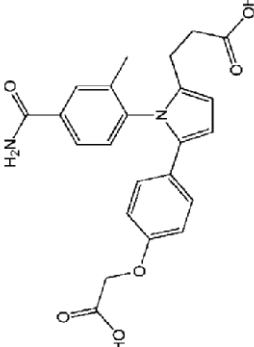
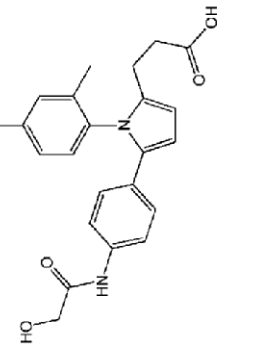
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
44		ácido 3-(5-(4-(1H-tetrazol-1-yl)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₃	416,4	417,0	Esquema 12
45		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃	428,5	429,1	Esquema 9a, Ar = 4-metil-1H-imidazol-1-ilo
46		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	406,4	407,0	Esquema 13

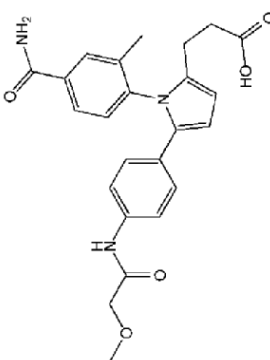
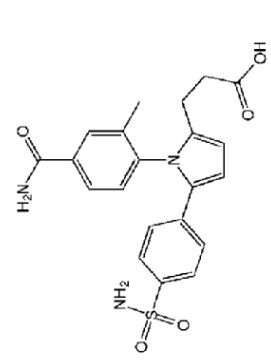
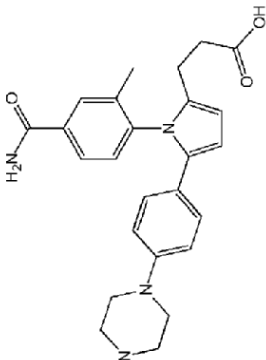
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
47		ácido 4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-yl)-3-metilbenzoico	C ₂₂ H ₁₉ NO ₆	393,4	(M-H) ⁻ 392,0	Esquema 21, Ar2 = benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo
48		ácido 3-(1-(4-amino-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	320H ₁₉ BrN ₂ O ₂	399,3	399,1, 401,1	Esquema 22
49		ácido 3-(1-(4-carbamol-2-metilfenil)-5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	433,5	434,1	Esquema 10, R = morfolino

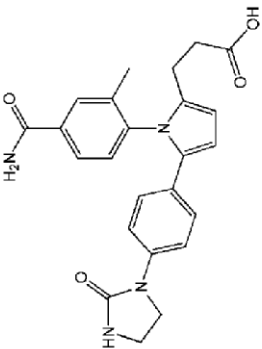
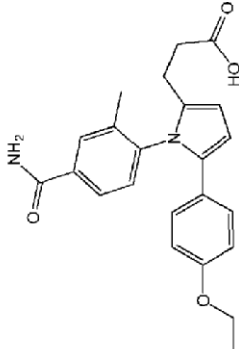
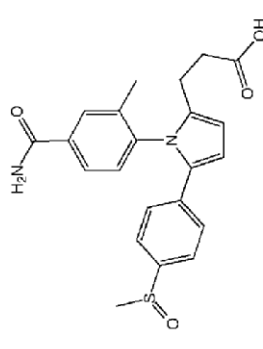
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
50		ácido 4-(2-(4-(2H-tetrazol-5-yl)fenil)-5-(2-carboxetil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico	C22H19N5O4	417,4	418,1	Esquema 26, (26D)
51		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H23N3O3	425,5	426,1	Esquema 3, R8 = piridin-4-ilo, R1 = 4 carbamoil-2-metilfenilo
52		ácido 3-(5-(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C25H23N3O3	413,5	414,1	Esquema 9a, Ar = 1 H-pirrol-1-ilo

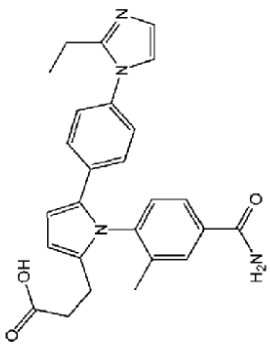
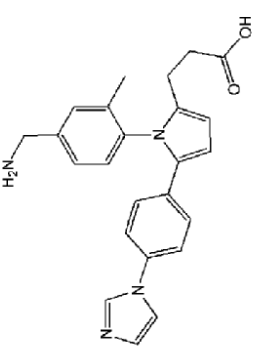
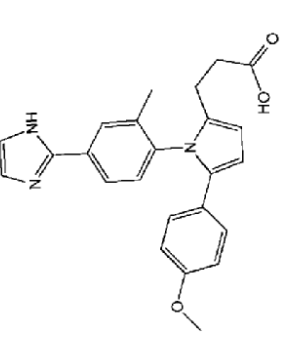
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
53		ácido 3-(1-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H23NO4	365,4	366,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi- fenilo, R1 = 4-hidroxi-2,5- dimetilfenilo
54		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H23N3O5S	441,5	442,1	Esquema 14
55		ácido 3-(5-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-il)propanoico	C23H21N5O3	415,4	416,0	Esquema 15

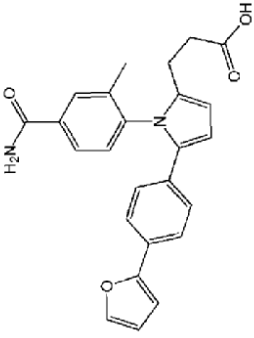
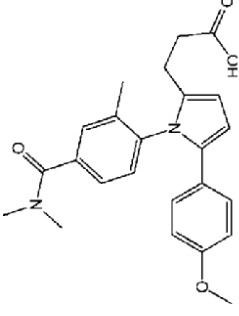
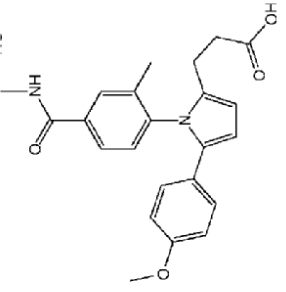
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
56		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(naftalen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	398,5	399,0	Esquema 1, R2 = naftalen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
57		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-carbamoylbifenil-4-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O ₄	467,5	468,1	Esquema 3, R8 = 3-carbamoyl-fenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
58		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₄	441,5	442,1	Esquema 3, R8 = 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
59		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄	443,5	444,1	Esquema 3, R8 = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo

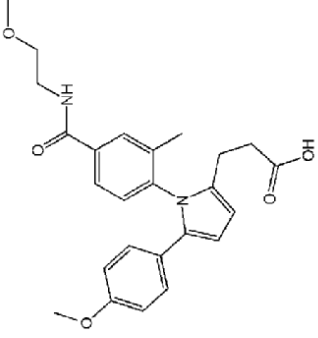
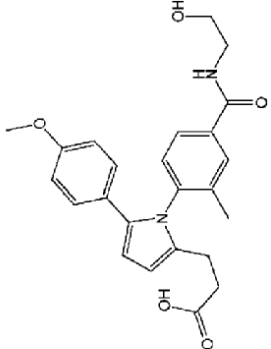
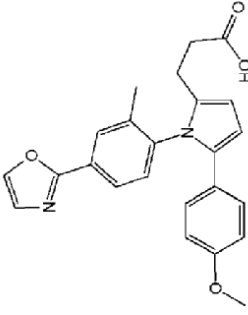
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
60		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	425,5	426,2	Esquema 3, R8 = piridin-3-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
61		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(carboximatoxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆	422,4	423,6	Esquema 16
62		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	421,4	422,0	Esquema 18

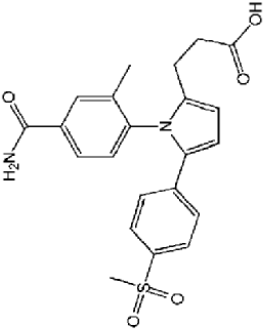
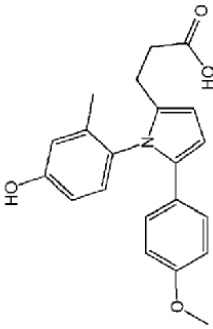
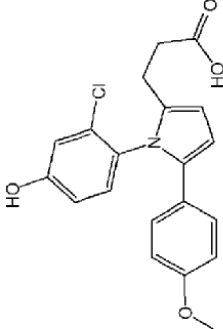
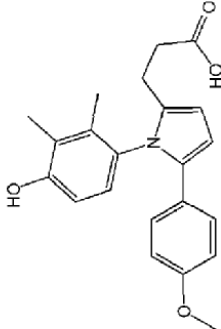
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
63		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metoxiacetamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C24H25N3O5	435,5	436,2	Esquema 17
64		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H21N3O5S	427,5	428,1	Esquema 1, R2 = 4-sulfamoil-fenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo
65		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C25H28N4O3	432,5	433,2	Esquema 10, R = piperazin-1-ilo

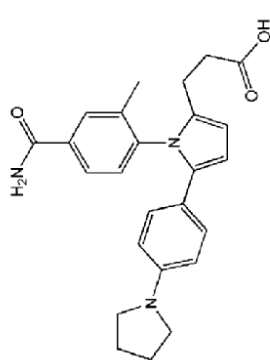
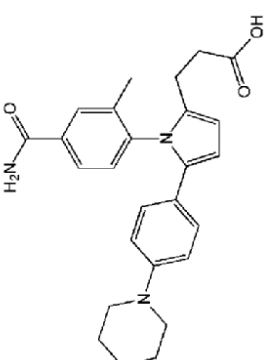
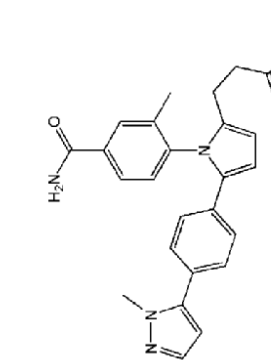
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
66		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-oximidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄	432,5	433,1	Esquema 8, R = 2-oximidazolidin-1-ilo
67		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,1	Esquema 6, Ar ₂ = 4-etoxifenilo
68		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	410,5	411,1	Esquema 23

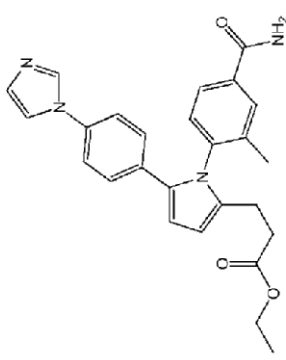
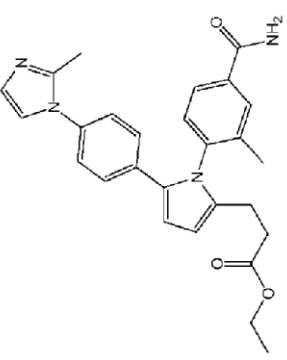
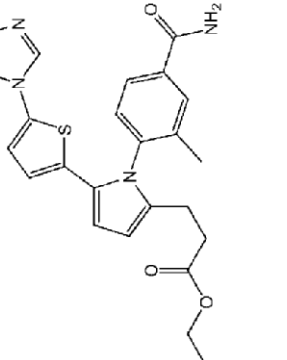
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
69		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃	442,5	443,2	Esquema 5, Ar1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R= etilo
70		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂	400,5	401,1	Esquema 30
71		ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃	401,5	402,2	Esquema 25, Ar 1 = 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilo

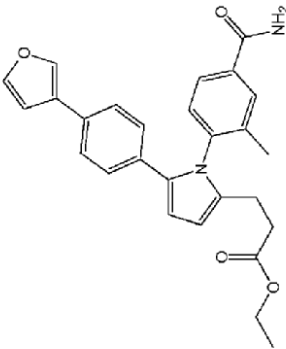
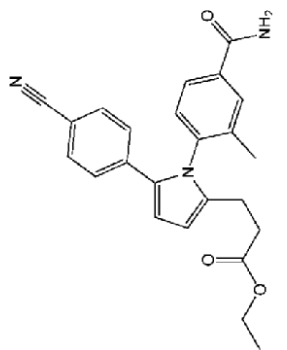
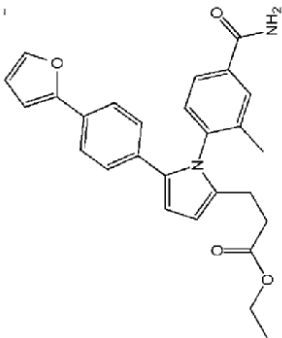
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
72		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄	414,5	415,2	Esquema 3, etapa 1, R8=furan-2-ilo, R1 =4-carbamoyl-2-metil- fenilo, seguido de etapa final del Esquema 5
73		ácido 3-(1-(4-(dimetilcarbamoyl)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	406,5	407,1	Esquema 27, Y = CH ₃ , X1=X2=CH ₃
74		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarbamoyl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,1	Esquema 27, Y = CH ₃ , X1=CH ₃ , X2=H

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
75		ácido 3-(1-(4-(2-metoxietilcarbamoyl)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₅	436,5	437,2	Esquema 27, Y = CH ₃ , X1=(CH ₂) ₂ OMe, X2=H
76		ácido 3-(1-(4-(2-hidroxiethylcarbamoyl)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅	422,5	423,1	Esquema 27, Y = CH ₃ , X1=(CH ₂) ₂ OH, X2=H
77		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₄	402,4	403,0	Esquema 25, Ar 1 = 2-metil-4-(oxazol-2-il)fenilo / Método 4

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
78		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	426,5	427,0	Esquema 28
79		ácido 3-(1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄	351,4	352,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 4-hidroxi-2- metilfenilo
80		ácido 3-(1-(2-(2-cloro-4-hidroxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₄	371,8	372,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 2-cloro-4-hidroxi-fenilo
81		ácido 3-(1-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	365,4	366,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 4-hidroxi-2,3- dimetilfenilo

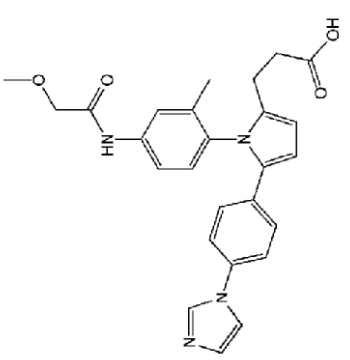
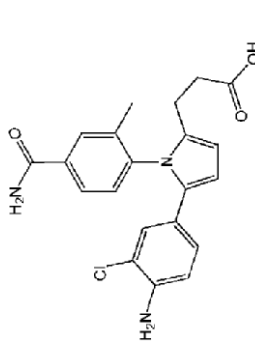
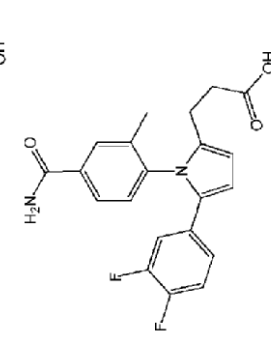
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
82		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C25H27N3O3	417,5	418,2	Esquema 10, R = pirrolidin-1-ilo
83		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C26H29N3O3	431,5	432,2	Esquema 10, R = piperidin-1-ilo
84		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C25H24N4O3	428,5	429,1	Esquema 3, etapa 1, R8 = 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
85		3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(4-carbamoiil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃	442,5	443,7	Esquema 5 (primeras 4 etapas), Ar1 = 4-carbamoiil-2-metilfenilo, R = H
86		3-(1-(4-carbamoiil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃	456,5	457,2	Esquema 9a, etapa 1, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo
87		3-(1-(4-carbamoiil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	448,5	449,1	Esquema 9b, etapa 1, Ar = 1H-imidazol-1-ilo

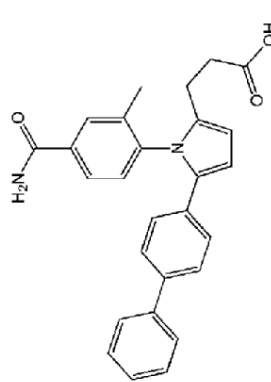
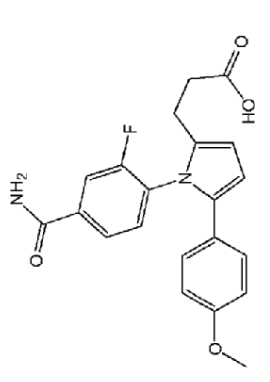
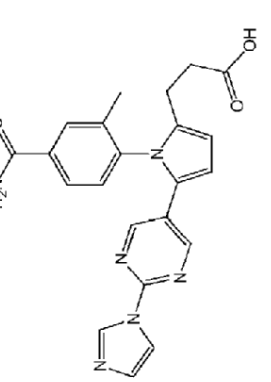
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
88		3-(1-(4-carbamoyl-2-metil-fenil)-5-(4-(furan-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄	442,5	443,2	Esquema 3 (etapa 1), R8 = furan-3-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
89		3-(1-(4-carbamoyl-2-metil-fenil)-5-(4-(4-ciano)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃	401,5	402,2	Esquema 1 (primeras tres etapas), R2 = 4-ciano)fenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
90		3-(1-(4-carbamoyl-2-metil-fenil)-5-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄	442,5	443,0	Esquema 3, etapa 1, R8 = furan-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
91		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	380,4	381,1	Esquema 6, Ar2 = 2-metoxipirimidin-5-ilo / método n.º 11
92		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	464,5	465,0	Esquema 20, Ar2=4-(1H-imidazol-1-il)fenilo / donde 20A es el compuesto n.º 1 en esta tabla
93		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-acetamido-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃	428,5	429,2	Esquema 31, donde el agente de acilación es anhídrido acético en ácido acético glacial a temperatura ambiente, R1 = metilo.

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
94		ácido 3-(1-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H18F3NO4	405,4	406,0	Esquema 1 (primeras tres etapas), R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenilo, después el Esquema 5, 5D-> 5E
95		ácido 3-(5-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H26F3NO5	489,5	489,9	Esquema 1 (primeras tres etapas), R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenilo, después el Esquema 5, 5D-> 5E
96		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-(1H-pirrol-2-il)propanoico	22H19F3N2O4	432,4	432,8	Esquema 27, Y = CF3, X1 = X2 = FI, donde la amina en la etapa 2 es NH4OAc
97		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-propionamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H26N4O3	442,5	443,0	Esquema 31, R1 = etilo

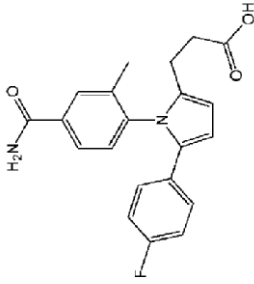
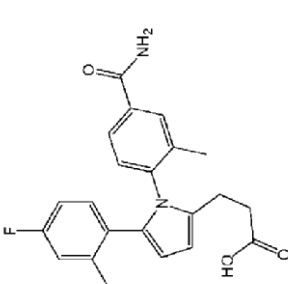
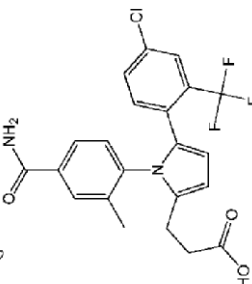
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
98		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-metoxiacetamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H26N4O4	458,5	459,0	Esquema 31 R1 = Esquema metil = metoxi metilo
99		ácido 3-(5-(4-amino-3-clorofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H20ClN3O3	397,9	398,0	Esquema 6, Ar2 = 4-amino-3-clorofenilo / método 12
100		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H18F2N2O3	384,4	385,0	Esquema 6, Ar2 = 3,4-difluorofenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
101		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	21H18F2N2O3	384,4	385,0	Esquema 6, Ar2 = 2,4-difluorofenilo
102		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	21H19ClN2O3	382,8	383,0	Esquema 6, Ar2 =4-clorofenilo
103		ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H17BrN2O3S	433,3	433,0, 434,8	Esquema 1, R2 = 4-bromotiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl- 2-metilfenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
104		ácido 3-(5-(bifenil-4-yl)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C27H24N2O3	424,5	425,1	Esquema 3, R8 = fenilo, R1 = 4-carbamoi-2-metilfenilo
105		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C21H19FN2O4	382,4	383,1	Esquema 1 (primeras tres etapas), R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoi-2-fluorofenilo, seguido de la última etapa del Esquema 5
106		ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-yl)pirimidin-5-yl)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C22H20N6O3	416,4	417,0	Esquema 42

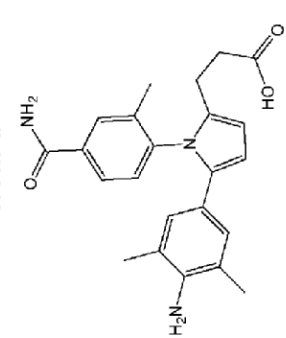
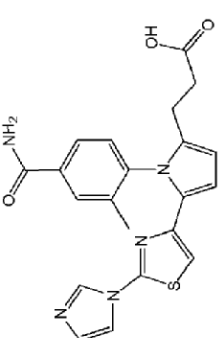
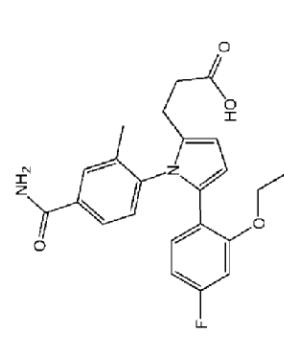
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
107		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ FN ₂ O ₄	396,4	397,2	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-3-metoxifenilo
108		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₃	391,4	392,2	Esquema 6, Ar2 = 3-ciano-4-fluorofenilo
109		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-carbamoyl-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₄	409,4	410,2	Esquema 6, Ar2 = 4-carbamoyl-3-fluorofenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
110		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-2-metilfenilo
111		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	418,5	419,0	Esquema 1, R2 = 4-metoxi-fenilo, R1 = 2-metil-4-(tiazol-2-il)fenilo, donde la conversión de 1B en 1C usó condiciones de microondas 29A/método 13
112		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₈ ClF ₂ N ₂ O ₃	400,8	401,0	Esquema 6, Ar2 = 4-cloro-2-fluorofenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
113		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O ₃	366,4	367,0	Esquema 6, Ar2 = 4-fluorofenilo
114		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ FN ₂ O ₃	380,4	381,1	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-2-metilfenilo
115		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ O ₃	450,8	451,1	Esquema 6, Ar2 = 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo

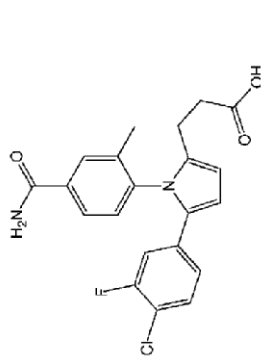
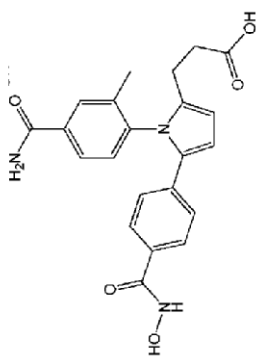
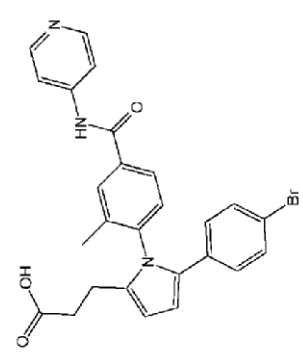
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
116		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ CIN ₂ O ₄	412,9	413,0	Esquema 33, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo
117		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₃	391,4	392,0	Esquema 6, Ar2 = 4-ciano-3-fluorofenilo
118		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ CIN ₂ O ₄	412,9	414,0	Esquema 6, Ar2 = 2-cloro-4-metoxifenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
119		ácido 3-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil-carbamoyl)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₄	449,5	450,1	Esquema 27, Y = CF ₃ , X1 =H, y X2=NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
120		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	420,5	421,1	Esquema 9b, donde SM es el compuesto N.º 103 (antes de hidrólisis) en lugar de 9b-A, Ar = 1H-imidazol-1-ilo
121		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetil-4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	421,4	(M-H ⁺) 420,1	Esquema 19, Ar2 = 3,5-dimetil-4-nitrofenilo

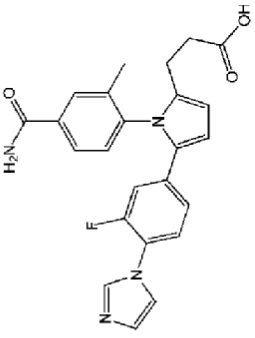
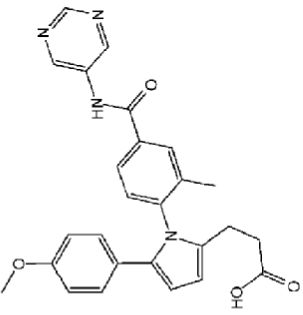
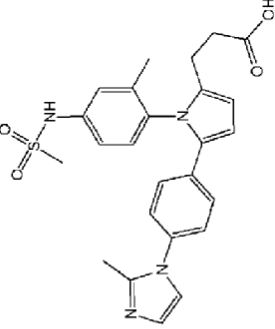
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
122		ácido 3-(5-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	391,5	392,2	El compuesto 121 se convierte en el Compuesto 122 siguiendo la metodología descrita en el Esquema 4
123		ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	421,5	422,2	Esquema 5, donde la cetona de partida es 1-(2-bromotiazol-4-il)etanona, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R = H
124		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₄	410,4	411,2	Esquema 6, Ar2 = 2-etoxi-4-fluorofenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
125		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H21F3N2O4	446,4	447,2	Esquema 6, Ar2 = 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo
126		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21FN2O4	396,4	397,1	Esquema 6, Ar2 = 4-fluoro-2-metoxifenilo
127		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(piridin-3-licarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C26H22BrN3O3	504,4	504,1, 506,1	Esquema 27, partiendo de 5B (del esquema 5) en lugar de 25C, Y = CH3, X1 = H, y X2 = piridin-3-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
128		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₇ H ₂₄ BrN ₃ O ₄	534,4	534,0	Esquema 27, partiendo de 5B (del esquema 5) en lugar de 25C, Y = CH ₃ , X1 = H, y X2 = 6-metoxipiridin-3-ilo
129		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅	485,5	486,0	Esquema 27, Y = CH ₃ , X1 = H, y X2 = 6-metoxipiridin-3-ilo
130		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(4-(tiazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	431,5	432,2	Esquema 41

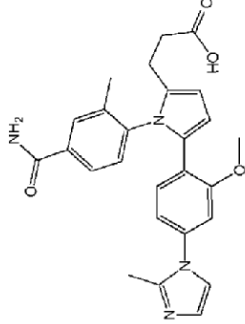
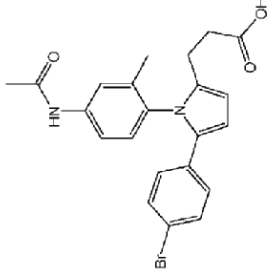
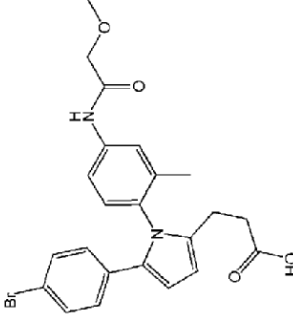
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
131		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₈ ClF ₂ N ₂ O ₃	400,8	401,1	Esquema 6, Ar2 = 4-cloro-3-fluorofenilo
132		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(hidroxycarbamoyl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅	407,4	408,0	Esquema 35, compuesto 35-7
133		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(piridin-4-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₂ BrN ₃ O ₃	504,4	504,2, 506,2	Esquema 27, partiendo de 5B (del esquema 5) en lugar de 25C, Y = CH ₃ , X1 = H, y X2 = piridin-4-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
134		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridazin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄	456,5	457,2	Esquema 32
135		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄	455,5	456,2	Esquema 27, Y = CH ₃ , X ₁ = H, y X ₂ = piridin-3-il
136		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	434,5	435,0	Esquema 9b, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-il

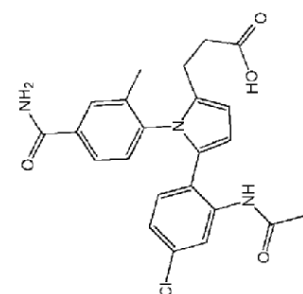
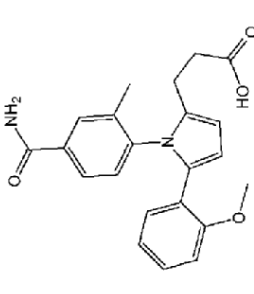
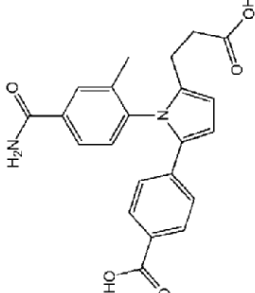
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
137		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₃	432,4	433,1	Esquema 36, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, donde la 1ª etapa se preparó de acuerdo con el Esquema 36A, R = H
138		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(pirimidin-5-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄	456,5	457,2	Esquema 32, donde la amina es pirimidin-5-amina en lugar de 32B
139		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metil-sulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	478,6	479,2	Esquema 20, Ar2 = 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo / donde 20A es el compuesto n.º 3 en esta tabla

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
140		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₃	446,5	447,1	Esquema 36, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, donde la 1ª etapa se preparó de acuerdo con el Esquema 36A, R = Me
141		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	426,9	427,1	Esquema 33, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = etilo
142		ácido 3-(5-(5-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	457,3	459,0	Esquema 33, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 5-bromo, R3 = metilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
143		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C27H26N4O3	454,5	455,0	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar1 = fen-4-ilo, Ar2 = 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo / Método 14
144		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)iofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H22N4O3S	434,5	435,2	Esquema 9b, donde SM fue el compuesto n.º 103 (antes de hidrólisis) en lugar de 9b-A, Ar = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo
145		ácido 3-(5-(4-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21BrN2O4	457,3	459,1	Esquema 1, R2 = 4-bromo-2-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo / Método 15

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
146		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	458,5	459,1	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromo-2-metoxifenilo, Ar2 =2-metil-1H-imidazol-1-ilo/véase el compuesto anterior para la síntesis de 34A
147		ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	441,3	441,0, 442,9	Esquema 31, R1 = metilo (anhídrido acético como agente de acilación), * se preparó éster metílico (véase la definición del asterisco en el esquema 31)
148		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-(2-metoxiacetamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ BrN ₂ O ₄	471,3	4714,0, 472,9	Esquema 31, R1 = metoxi metilo, * se preparó éster metílico (véase la definición del asterisco en el esquema 31)

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
149		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	398,8	399,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenil, R2 = 4-cloro-2-hidroxifenil
150		ácido 3-(5-(5-bromotiofen-3-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₃ S	433,3	434,9	Esquema 1, R2 = 5-bromotiofen-3-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenil / Método 19
151		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 4-hidroxi-3-metilfenil, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenil
152		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-carbamoyl-4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	425,9	426,1	Esquema 6, Ar2 = 2-carbamoyl-4-clorofenil, usando ácido 4-cloro-2-cianofenilborónico en la etapa 6E a 6F

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
153		ácido 3-(5-(2-acetamido-4-clorofenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₂ CIN ₃ O ₄	439,9	440,1	Esquema 40, R = CH ₃
154		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 6, Ar ₂ = 2-metoxifenilo
155		ácido 4-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-il)benzoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	392,4	393,1	Esquema 35, compuesto 35-5

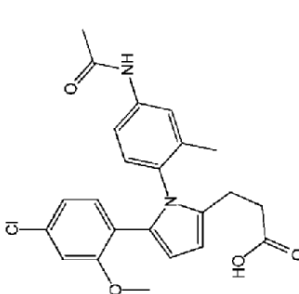
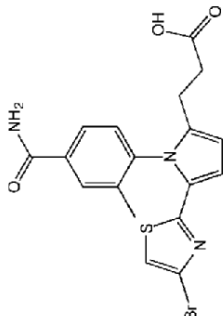
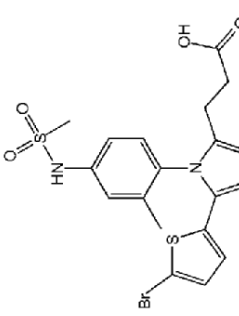
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
156		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	408,4	409,2	Esquema 19, Ar2 = 2,4-dimetoxifenilo
157		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-propoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₄	440,9	441,1	Esquema 33, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = n-propilo
158		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O ₅	469,9	470,1	Esquema 40, R = metoxi metilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
159		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H22ClN3O5S	475,9	476,0	Intermedio 16-4 (Método 16), después sulfonilado siguiendo la 1ª etapa del Esquema 14, después las 2 etapas finales del Esquema 6
160		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H22ClN3O3	411,9	412,1	Esquema 39 (compuesto 39a-B)
161		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metoximetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H23ClN3O4	426,9	427,1	Esquema 6, R2 = 4-cloro-2-metoximetil)fenilo / Método 17

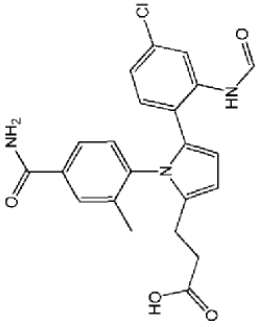
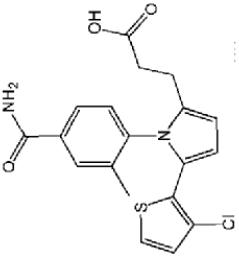
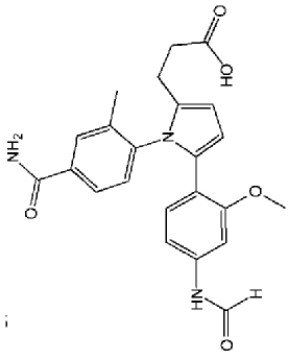
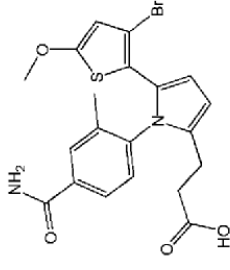
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
162		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	394,4	395,1	Esquema 6, R2 = 4-hidroxi-2-metoxifenilo / Método 18
163		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(dimetilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₄ CIN ₃ O ₃	425,9	426,1	Esquema 39 (compuesto 39b-B)
164		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	444,5	445,1	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 = 2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilo, y R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo / Método 26

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
165		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅	433,5	434,1	Esquema 36, R1 = 2-oxooxazolidin-3-ilo, R2 = 4-carbamoi-2-metilfenilo, y R3 = H
166		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	444,5	445,2	Esquema 36, R1 = 1H-imidazol-1-ilo, R2 = 4-carbamoi-2-metilfenilo, y R3 = 2- metoxi / método 15
167		ácido 3-(1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)itofen-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	434,5	435,1	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromotiofen-3-ilo, Ar 2 = 2-metil-1H-imidazol-1-il, R1 = 4-carbamoi-2-metilfenilo

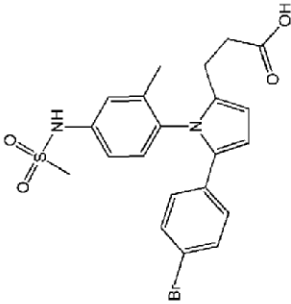
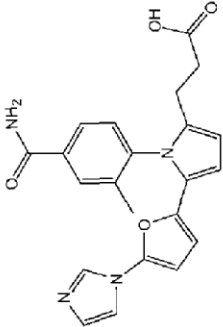
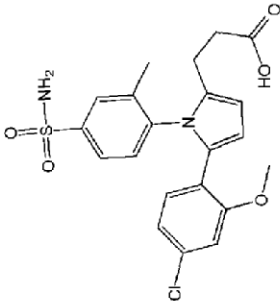
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
168		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(5-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H17ClN2O3S	388,9	389,0	Esquema 1, R2 = 5-clorotiofen-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
169		ácido 3-(5-(5-bromotiazol-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C18H16BrN3O3S	434,3	434,0	Esquema 1, R2 = 5-bromotiazol-2-ilo, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo
170		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	23H24N4O4S	484,6	485,1	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromotiofen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-il, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo
171		ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	23H24N4O4S2	484,6	485,0	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromotiofen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-il, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil / Método 23

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
172		ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	323H23ClN2O4	426,9	427,0	Esquema 33, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo
173		ácido 3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C18H16BrN3O3S	434,3	434,1, 436,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-bromotiazol-2-ilo / método 22
174		ácido 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H19BrN2O4S 2	483,4	482,9	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, R2 = 5-bromotiofen-2-ilo / método 23

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
175		ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃	442,5	443,0	Compuesto 3, después reducción de acuerdo con el Esquema 20, etapa 1, después acilación de acuerdo con el Esquema 31, R1 = metilo
176		ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	462,9	462,9	Esquema 33, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo
177		ácido 3-(1-(4-carbamol-2-metilfenil)-5-(5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiolen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	448,5	449,1	Esquema 9b, Ar = 2-etil-1H-imidazol-1-il

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
178		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C ₃₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	425,9	425,9	Esquema 40, R = H, el agente de acilación es ácido fórmico con Ac ₂ O, 55 °C, 10 min.
179		3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(3-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico ácido	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	388,9	389,0	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 =3-clorotiofen-2-ilo / método 24
180		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-formamido-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	421,4	422,0	Esquema 6, 4-formamido-2-metoxifenilo / Método 33
181		ácido 3-(5-(3-bromo-5-metoxitiofen-2-il)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₄ S	463,3	464,6	Esquema 1, R1 = 4-carbamoyl-2-metilfenilo, R2 =3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo / método 25

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
182		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-hidroxiifenil)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	446,5	447,1	véase el compuesto 6 antes de hidrólisis, después seguido del Esquema 6, etapa 6 con ácido 4-hidroxiifenilborónico (véase 6E a 6F), después la última etapa del Esquema 6
183		ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₄ S 2	483,4	482,6	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, R2 =4-bromotiofen-2-ilo / método 23 (R = CH3)
184		ácido 2-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-(tiofen-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)acético	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	416,5	416,8	Esquema 37

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
185		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₄ S	477,4	476,7	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, R2 = 4-bromofenilo / método 23 (R = CH ₃)
186		ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-il)-1-(4-carbamoi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	404,4	404,9	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromo-furan-2-ilo, Ar2 = 1 H-imidazol-1-ilo, R = 4-carbamoi-2-metilfenilo / (síntesis de 34A, véase compuesto 193)
187		ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(sulfamoi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ S	448,9	449,0	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-sulfamoi)fenilo, R2 = 4-cloro-2-metoxifenilo, Método 21 y Método 27

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
188		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H17ClN2O3S	388,9	388,9	Esquema 1, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-clorotiofen-2-ilo / Método 28 (28-3)
189		ácido 3-(5-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H16BrClN2O3S	467,8	466,9, 468,8	Esquema 1, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-clorotiofen-2-ilo / Método 28 (28-2)
190		ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamoiilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C18H17BrN2O4S2	469,4	470,9	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, R2 = 4-bromotiofen-2-ilo / método 27

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
191		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C27H25N3O4	455,5		Esquema 43
192		ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C23H22N4O4	418,4	419,1	Esquema 34, Ar1-X = 5-bromo-furan-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R = 4-carbamoil-2-metilfenilo / (síntesis de 34A, véase compuesto 193)
193		ácido 3-(5-(5-bromofuran-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H17BrN2O 4	417,3	418,9	Esquema 38
194		ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	22H22N4O4S 2	470,6	471,0	Esquema 36, Ar1-Br = 5-bromo-tiöfen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 2-metil-4-sulfamoilfenilo / Método 27

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
195		ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₃ O ₄ S	478,4	477,9	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(sulfamoilamino)fenilo, R2 = 4-bromofenilo / Método 29
196		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	429,5	430,0	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(sulfamoilamino)fenilo, R2 = 4-metoxifenilo / Método 29
197		ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₅ S	463,9	464,0	Esquema 1, R1 = 2-metil-4-(sulfamoilamino)fenilo, R2 = 4-cloro-2-metoxifenilo / Método 29 y Método 21

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Esquema N.º / Método N.º
198		ácido 3-(1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)butanoico	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	392,4	393,2	Esquema 50

La Tabla 2 siguiente enumera nuevos análogos de pirrol representativos de Fórmula II útiles como inhibidores de GSNOR de la invención. Los métodos sintéticos que pueden usarse para preparar cada compuesto, identificados en la Tabla 2 (es decir Esquema 1, Esquema 2, etc.) se detallan más adelante. En algunos casos, si el material de partida o intermedio de un esquema no está disponible en el mercado, entonces un método correspondiente (llamado Método 1, Método 2, etc.) describe la síntesis de ese material de partida o intermedio. La Tabla 2 proporciona número de Esquema, define materiales de partida mostrados en los Esquemas y, donde es necesario, proporciona el número de método que se corresponde con la síntesis de un intermedio o materiales de partida. En la Tabla 2 también se incluyen datos de espectrometría de masa de soporte para cada compuesto. La actividad inhibidora de GSNOR se determinó mediante el ensayo descrito en el Ejemplo 2 y se obtuvieron valores de CI_{50} . Los compuestos inhibidores de GSNOR 199-236 de la Tabla 2 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente $<100 \mu M$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 199-212, 216, 219, 221, 223, 226, 229, 231, 232, 235 y 236 de la Tabla 2 tuvieron un CI_{50} de menos de $5,0 \mu M$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 199-202, 216, 219, 221, 231 y 235 de la Tabla 2 tuvieron un CIC_{50} de menos de $1,0 \mu M$.

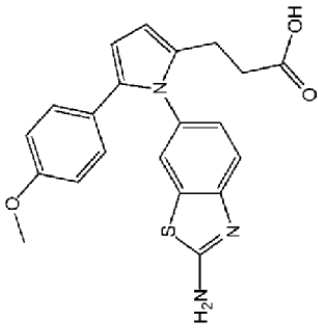
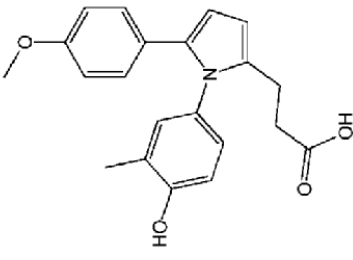
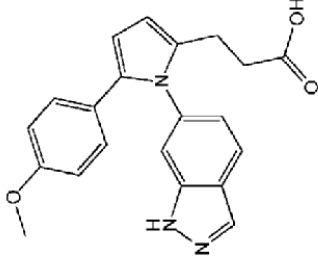
Tabla 2

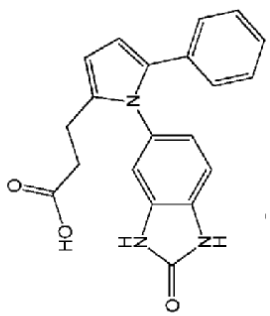
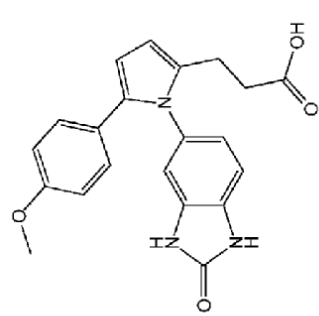
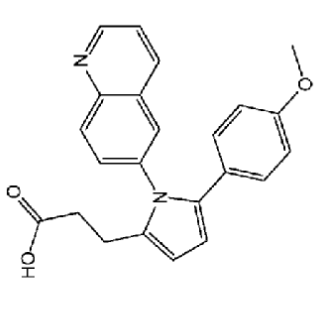
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
199		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(1-oxo-1H-indolin-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{22}H_{20}N_2O_4$	376,4	377,1	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1-oxoisindolin-5-ilo / Método 5
200		ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{22}H_{22}N_2O_5$	394,4	395,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoil-3-metoxifenilo
201		ácido 3-(1-(1H-benzodimidazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361,4	362,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
202		ácido 3-(1-(4-carbamoi-3-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{20}N_2O_5$	380,4	381,1	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoi-3-hidroxi-fenilo
203		ácido 3-(1-(5-carbamoi-piridin-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{20}H_{19}N_3O_4$	365,4	366,0	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 5-carbamoi-piridin-2-il
204		ácido 3-(1-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{20}H_{18}ClNO_4$	371,8	372,1	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 3-cloro-4-hidroxi-fenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
205		ácido 3-(1-(6-carbamoylpiridin-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{20}H_{19}N_3O_4$	365,4	366,0	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 6-carbamoilpiridin-3-ilo / Método 6
206		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{22}H_{19}NO_5$	377,4	378,1	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo
207		ácido 3-(1-(1H-benzod[imidazol-6-il]-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{20}H_{17}N_3O_2$	331,4	332,1	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 = 1H-benzod[imidazol-6-ilo]

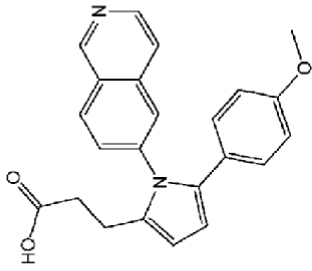
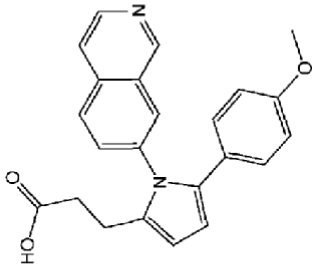
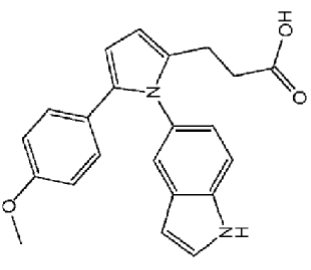
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
208		ácido 3-(1-(1,3-dioxoisoindolin-5-yl)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₅	390,4	391,1	Esquema 1A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1,3 dioxoisoindolin-5-ilo
209		ácido 3-(1-(1H-indazol-5-yl)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	361,4	362,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1H-indazol-5-ilo
210		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-yl)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	338,4	339,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo

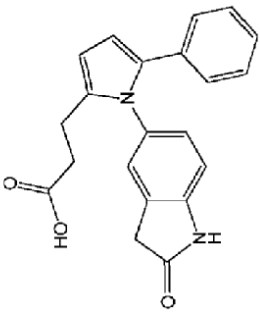
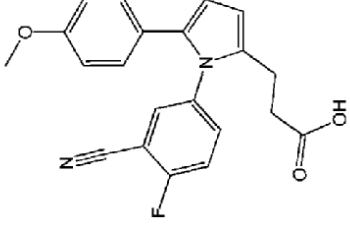
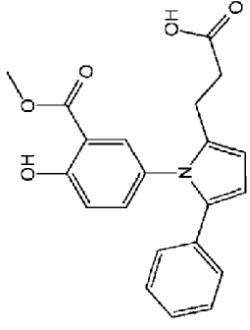
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
211		ácido 3-(1-(2-aminobenzof[1,2-b:4,5-b']diazol-6-yl)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_3S$	393,5	394,0	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 2-aminobenzof[1,2-b:4,5-b']diazol-6-ilo / Método 7
212		ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{21}NO_4$	351,4	352,1	Esquema 1A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-hidroxi-3-metilfenilo
213		ácido 3-(1-(1H-indazol-6-yl)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361,4	362,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1H-indazol-6-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
214		ácido 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{20}H_{17}N_3O_3$	347,4	348,1	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 = 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
215		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	377,4	378,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
216		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	372,4	373,1	Esquema 25, Ar1 = quinolin-6-ilo

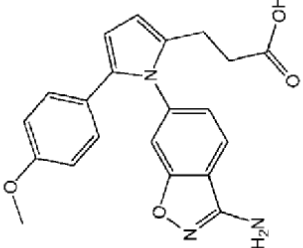
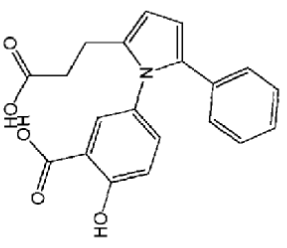
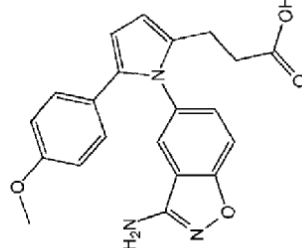
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
217		<p>ácido 3-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	$C_{22}H_{23}NO_4$	365,4	366,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilo
218		<p>ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico</p>	$C_{24}H_{20}N_6O_2$	424,5	425,0	Esquema 29, R1 = 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
219		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-yl)fenil)-1-(5-metil-1H-benzodimidazol-6-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{24}H_{21}N_5O_2$	411,5	412,0	Esquema 29, R1 = 5-metil-1H-benzodimidazol-6-ilo / Método 30 (30-3A)
220		ácido 3-(1-(3-cloro-4-cianofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{17}ClN_2O_3$	380,8	381,1	Esquema 1A, R1 = 3-cloro-4-cianofenilo, R2 = 4-metoxifenilo
221		ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{19}ClN_2O_4$	398,8	399,1	Esquema 4A

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
222		ácido 3-(1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	372,4	373,0	Esquema 36, etapas 2 y 3, Ar2 = ninguno, Ar1 = 4-metoxifenilo, R1 = isoquinolin-6-ilo / Método 32
223		ácido 3-(1-(isoquinolin-7-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	372,4	373,2	Esquema 36, etapas 2 y 3, Ar2 = ninguno, Ar1 = 4-metoxifenilo, R1 = isoquinolin-6-ilo / Método 31
224		ácido 3-(1-(1H-indol-5-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{22}H_{20}N_2O_3$	360,4	361,5	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 1 H-indol-5-ilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
225		ácido 3-(1-(2-oxoindolin-5-yl)-5-fenil-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{18}N_2O_3$	346,4	347,1	Esquema 1 A, R2 = fenilo, R1 = 2-oxoindolin-5-ilo
226		ácido 3-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{17}FN_2O_3$	364,4	363,1 (M-H)-	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 3-ciano-4-fluorofenilo
227		ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-yl)propanoico	$C_{21}H_{19}NO_5$	365,4	366,1	Esquema 45, R2 = H, R1 = 4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
228		ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(metoxicarbonyl)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₁ NO ₆	395,4	396,1	Esquema 45, R2 = OMe, R1 = 4-hidroxi-3-(metoxicarbonyl)fenilo
229		ácido 3-(1-(3-fluoro-4-hidroxfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₄	355,4	356,1	Esquema 45, R2 = OMe, R1 = 3-fluoro-4-hidroxfenilo
230		ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	337,4	337,8	Esquema 46

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
231		ácido 3-(1-(3-aminobenzofuro[2,3-b]isoxazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	377,4	377,7	Esquema 47
232		ácido 5-(2-(2-carboxietil)-5-fenil-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibenzoico	$C_{20}H_{17}NO_5$	351,4	352,1	Hidrólisis del compuesto 227 siguiendo el procedimiento descrito en la etapa final del Esquema 1
233		ácido 3-(1-(3-aminobenzofuro[2,3-b]isoxazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	377,4	378,1	El compuesto 226 se cicla siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 2 del Esquema 47, con purificación por TLC prep.

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula	Peso molecular	espec. de masas	Síntesis
234		ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	367,4	368,1	El compuesto 228 se reduce siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema 46
235		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzof[oxazol-5-il]-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₄	428,4	428,9	Esquema 36, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, Ar1 = phen-4-ilo, R1 = 2-oxo-2,3-dihidrobenzof[oxazol-6-ilo] / Método 39
236		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzof[oxazol-6-il]-1H-pirrol-2-yl)propanoico	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₄	428,4	428,9	Esquema 36, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, Ar1 = phen-4-ilo, R1 = 2-oxo-2,3-dihidrobenzof[oxazol-6-ilo] / Método 40

La Tabla 3 siguiente enumera nuevos análogos de pirrol representativos de Fórmula III útiles como inhibidores de GSNOR de la invención. Los métodos sintéticos que pueden usarse para preparar cada compuesto, identificados en la Tabla 2 (es decir Esquema 1, Esquema 2, etc.) se detallan más adelante. En algunos casos, si el material de partida o intermedio de un esquema no está disponible en el mercado, entonces un método correspondiente (llamado Método 1, Método 2, etc.) describe la síntesis de ese material de partida o intermedio. La Tabla 3 proporciona el número de Esquema, define los materiales de partida mostrados en los Esquemas y, donde es necesario, proporciona el número de método que se corresponde con la síntesis de un intermedio o materiales de partida. En la Tabla 3 también se incluyen datos de espectrometría de masas para cada compuesto. La actividad inhibidora de GSNOR se determinó mediante el ensayo descrito en el Ejemplo 2 y se obtuvieron los valores de CI_{50} . Los compuestos inhibidores de GSNOR 237-242 de la Tabla 3 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente $<100 \mu M$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 237 y 238 de la Tabla 3 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente menos de $5,0 \mu M$.

Tabla 3

N.º	ESTRUCTURA	Nombre	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
237		ácido 3-(1-(5-carbamoyltiofen-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H18N2O4S	370,4	371,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 5-carbamoyltiofen-2-ilo, / Método 8
238		ácido 3-(1-(5-carbamoyltiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C18H17N3O4S	371,4	371,9	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 5-carbamoyltiazol-2-ilo
239		ácido 3-(1-(4-carbamoyltiofen-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C19H18N2O4S	370,4	371,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoyltiofen-2-ilo
240		3-(1-(5-carbamoyltiofen-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico noico	C19H18N2O4S	370,4	371,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 5-carbamoyltiofen-3-ilo / Método 9

N.º	ESTRUCTURA	Nombre	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
241		3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico noico	C19H19N3O4S	385,4	386,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-ilo, / Método 10
242		ácido 3-(1-(4-carbamoiltiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C18H17N3O4S	371,4	372,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-carbamoiltiazol-2-il

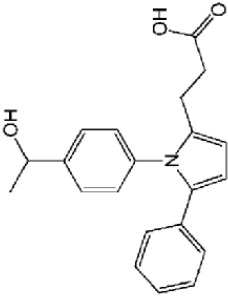
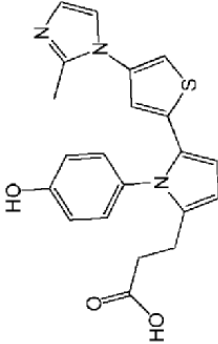
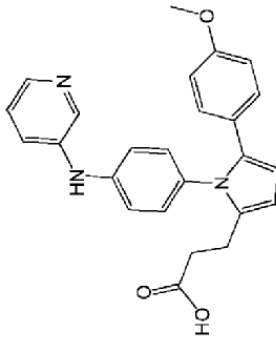
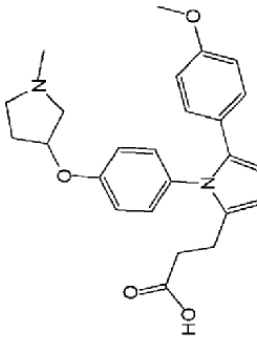
La Tabla 4 siguiente enumera nuevos análogos de pirrol representativos de Fórmula IV útiles como inhibidores de GSNOR de la invención. Los métodos sintéticos que pueden usarse para preparar cada compuesto, identificados en la Tabla 4 (es decir Esquema 1, Esquema 2, etc.) se detallan más adelante. En algunos casos, si el material de partida o intermedio de un esquema no está disponible en el mercado, entonces un método correspondiente (llamado Método 1, Método 2, etc.) describe la síntesis de ese material de partida o intermedio. La Tabla 4 proporciona el número de Esquema, define los materiales de partida mostrados en los Esquemas y, donde es necesario, proporciona el número de método que se corresponde con la síntesis de un intermedio o materiales de partida. En la Tabla 4 también se incluyen datos de espectrometría de masas para cada compuesto. La actividad inhibidora de GSNOR se determinó mediante el ensayo descrito en el Ejemplo 2 y se obtuvieron valores de CI_{50} . Los compuestos inhibidores de GSNOR 243-273 de la Tabla 4 tuvieron un CI_{50} de aproximadamente $<100 \mu\text{M}$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 243-244, 248-249, 251-253, 255, 262, 264-271 y 273 de la Tabla 4 tuvieron un CI_{50} de menos de $5,0 \mu\text{M}$. Los compuestos inhibidores de GSNOR 249, 251-253, 255, 262, 264, 267, 269-270 y 273 de la Tabla 4 tuvieron un CI_{50} de menos de $1,0 \mu\text{M}$.

Tabla 4

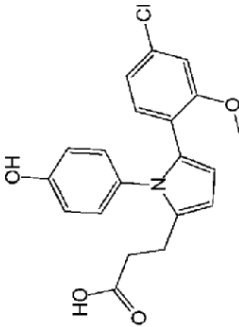
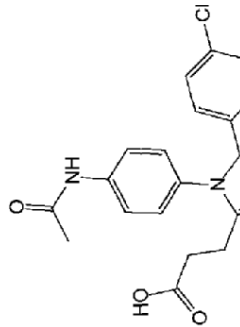
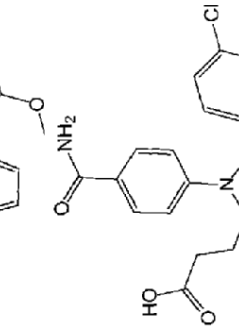
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
243		ácido 3-(1-(4-carbamoylphenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	364,4	365,1	Esquema 1, R2 = 3- metoxifenilo, R1 = 4-carbamoylfenilo
244		ácido 3-(5-fenil-1-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	349,4	350,1	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 =4-ureidofenilo
245		ácido 3-(5-fenil-1-(4-(sulfamoylamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	365,4	366,1	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 = 4-(sulfamoylamino)fenilo

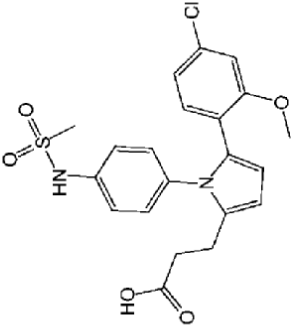
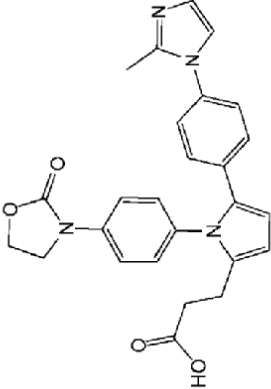
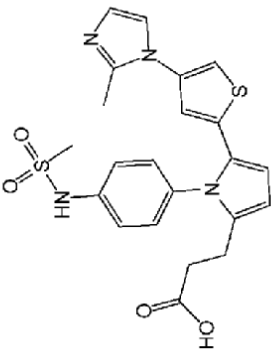
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
246		ácido 3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348,4	349,1	Esquema 1, R2 = fenilo, R1 = 4-(2-amino-2-oxoetil)fenilo
247		ácido 3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 1, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-(2-amino-2-oxoetil)fenilo
248		ácido 3-(5-(4-(4-metoxifenil)-1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	378,4	379,1	Esquema 1 A, R2 = 4-metoxifenilo, R1 = 4-(metilcarbamoil)fenilo
249		ácido 3-(1-(4-hidroxi)fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	387,4	388,0	Esquema 5, Ar1 = 4-hidroxi)fenilo, R = CH ₃

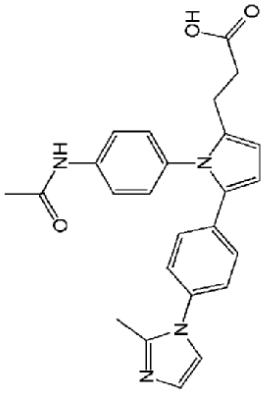
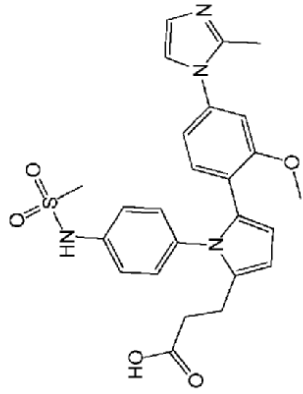
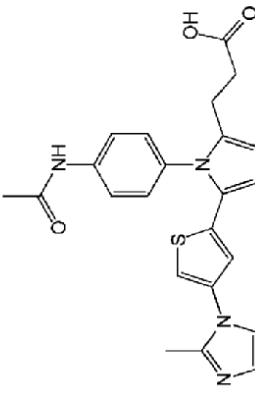
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
250		ácido 2-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)acético	C19H17NO4	323,3	324,1	Se siguió el Esquema 37, R = metoxi, Etapas 1-3, seguido de etapa 3 del Esquema 1 con 4-aminofenol, después hidrólisis mediante la etapa 5 del Esquema 5
251		ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H19N3O3	373,4	374,2	Esquema 5, Ar1 = 4-hidroxifenilo, R = H
252		ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C20H17N3O3S	379,4	379,9	1º 3 Etapas del Esquema 1, R1 = 4-hidroxifenilo, R2 = 5-bromotiofen-2-ilo, después el Esquema 5, Etapas 4 y 5 (Ar1 = 4-hidroxifenilo, R = H)
253		ácido 3-(1-(4-acetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21NO4	363,4	364,1	Esquema 45, R2 = metoxi, R1 = 4-acetilfenilo

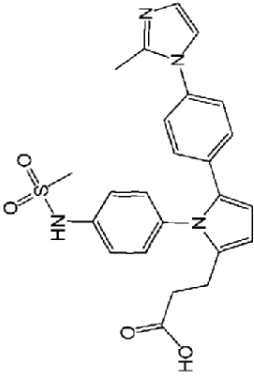
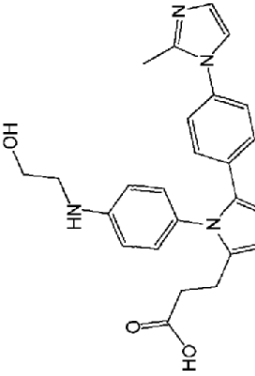
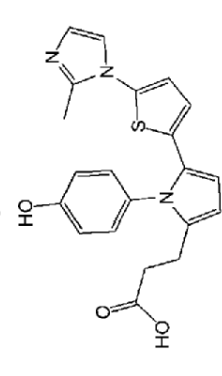
N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
254		ácido 3-(1-(4-(1-hidroxiethyl)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	335,4	336,2	Reducción del compuesto 253 siguiendo la síntesis descrita en el Esquema 46 con NaBH ₄
255		ácido 3-(1-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	393,5	394,2	1 ^{as} 3 Etapas del Esquema 1, R1 = 4-hidroxi-fenil, R2 = 4-bromotofen-2-il, después el Esquema 5, Etapas 4 y 5 (Ar1 = 4-hidroxi-fenil, R = H)
256		ácido 3-(5-(4-metoxi-fenil)-1-(4-(1-(piridin-3-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	413,5	414,2	Esquema 48, R = piridin-3-il
257		ácido 3-(5-(4-metoxi-fenil)-1-(4-(1-(metilpirrolidin-3-iloxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄	420,5	421,1	Esquema 25, Ar1 = 4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenil / Método 37

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
258		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-4-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	413,5	414,0	Esquema 48, R = piridin-4-ilo
259		ácido 3-(5-fenil-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	387,4	388,1	Esquema 45, R ₁ = 2,2,2-trifluoroacetil)fenilo, R ₂ = H
260		ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄	417,4	417,7	Esquema 45, R ₁ = 2,2,2-trifluoroacetil)fenilo, R ₂ = metoxi
261		ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	387,4	388,2	Esquema 1 usando condiciones de 1 A / R ₁ = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo y R ₂ = 4-metoxifenilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
262		ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C20H18ClNO4	371,8	372,1	Esquema 33, R1 = 4-hidroxifenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo
263		ácido 3-(1-(4-acetamido)fenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C22H21ClN2O4	412,9	413,1	Esquema 33, R1 = 4-acetamidofenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo / Método 36
264		ácido 3-(1-(4-carbamoilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H19ClN2O4	398,8	399,0	Esquema 33, R1 = 4-carbamoilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
265		ácido 3-(5-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₁ H ₂₁ ClIN ₂ O ₅ S	448,9	449,1	Esquema 33, R1 = 4-(metilsulfonamido) fenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo / Método 23, R = H
266		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-oxoxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄	456,5	457,2	Esquema 36 (condiciones de 36B para la Etapa 1) Ar1 = 4-fenilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo y R1 = 4-(2-oxoxazolidin-3-il)fenilo / Método 38
267		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	470,6	470,9	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromotiofen-2-ilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido) fenilo / Método 23

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
268		ácido 3-(1-(4-(acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃	428,5	429,1	Esquema 29, R1 = 4-acetamidofenilo, R2 = metilo / Método 36
269		ácido 3-(5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₅ S	494,6	495,1	Esquema 34, Ar1-X = 2-metoxi-4-bromofenilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido) fenilo / Método 23 y Método 15
270		ácido 3-(1-(4-(acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tirofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	434,5	435,1	Etapas 1-3 del Esquema 1 para preparar 1C (R1 = 4-acetamidofenilo, R2 = 4-bromotirofen-2-il) seguido de la últimas 2 etapas del esquema 5, R = CH ₃

N.º	Estructura	Nombre de compuesto	Fórmula química	Peso molecular	Espec. de masas	Síntesis
271		ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C24H24N4O4S	464,5	464,9	Esquema 34, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 = 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-(metilsulfonamido) fenilo / Método 23
272		ácido 3-(1-(4-(2-hidroxiethylamino)fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C25H26N4O3	430,5	431,2	Esquema 49
273		ácido 3-(1-(4-(2-hidroxi-5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico	C21H19N3O3S	393,5	394,0	Etapas 1-3 del Esquema 1 para preparar 1C (R1 = 4-hidroxi-5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tofen-2-il) seguido de las últimas 2 etapas del 5, R = CH3

D. Composiciones Farmacéuticas que Comprenden un Inhibidor de GSNOR

La invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR que se describen en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunos vehículos adecuados se describen en "Remington: The Science and Practice, Twentieth Edition", publicado por Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en el presente documento por referencia. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden comprender uno o más agentes activos no inhibidores de GSNOR.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender nuevos inhibidores de GSNOR descritos en el presente documento, las composiciones farmacéuticas pueden comprender compuestos conocidos que anteriormente no se sabía que tenían actividad inhibidora de GSNOR, o una combinación de los mismos.

Los inhibidores de GSNOR se pueden usar en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, formas de dosificación inyectable, dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones liofilizadas, polvos secos, comprimidos, cápsulas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada, etc. De forma específica, los inhibidores de GSNOR que se describen en el presente documento se pueden formular: (a) para administración seleccionados entre el grupo que consiste en administración oral, pulmonar, intravenosa, intraarterial, intratecal, intraarticular, rectal, oftálmica, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, bucal, nasal, y tópica; (b) en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo que consiste en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, comprimidos, sobrecitos y cápsulas; (c) en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo que consiste en formulaciones liofilizadas, polvos secos, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada; o (d) cualquier combinación de las mismas.

Para infecciones respiratorias, se puede usar una formulación de inhalación para conseguir concentraciones locales elevadas. Algunas formulaciones adecuadas para inhalación incluyen polvo seco o soluciones aerosolizadas o vaporizadas, dispersiones, o suspensiones capaces de ser administradas por un inhalador o nebulizador en la cavidad endobronquial o nasal de pacientes infectados para tratar infecciones bacterianas de las vías respiratorias superior e inferior.

Algunas soluciones y suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden comprender uno o más de los siguientes componentes: (1) un diluyente estéril tal como agua a la inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; (2) agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; (3) antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; (4) agentes de quelación tales como ácido etilendiamintetraacético; (5) tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y (5) agentes para la justa de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Una preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

Algunas composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden comprender soluciones acuosas estériles (que son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersión. Para administración intravenosa, algunos vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida hasta el punto en el que exista una fácil capacidad de inyección. La composición farmacéutica debería ser estable en las condiciones de preparación y almacenamiento y se debería conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que comprende, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), y de las adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, con el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol o sorbitol, y sales inorgánicas tales como cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir aproximadamente mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Algunas soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del reactivo activo (por ejemplo, inhibidor de GSNOR) en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, si fuera necesario, seguido de esterilización por filtración. Por lo general, algunas dispersiones se preparan mediante la incorporación de al menos un inhibidor de GSNOR en un

vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y cualquier otro ingrediente necesario. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación a modo de ejemplo incluyen secador vacío y liofilización, ambos de los cuales proporcionan una potencia del inhibidor de GSNOR además de cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada de forma estéril de los mismos.

5 Las composiciones orales por lo general incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Se pueden encerrar, por ejemplo, en cápsulas de gelatina o se pueden formar comprimidos por compresión. Para la administración terapéutica oral, el inhibidor de GSNOR se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, trociscos, o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para uso como un enjuague bucal, en las que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se agita y se expectora o se traga. Como parte de la composición se pueden incluir algunos agentes aglutinantes, y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

15 Para administración mediante inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización de aerosol desde un envase o dispensador presurizado que contiene un agente propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, un líquido nebulizado, una solución vaporizada o un polvo seco desde un dispositivo adecuado. Para administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera a permear. Por lo general, en la técnica se conocen tales agentes penetrantes, e incluyen, por ejemplo, a la administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosal se puede realizar a través del uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los reactivos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles, o cremas como se conoce por lo general en la técnica. Los reactivos también se pueden preparar en forma de supositorios (por ejemplo, con bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o tiene más de retención para administración rectal.

25 En una realización, los inhibidores de GSNOR se preparan con vehículos que protegerán frente a la eliminación rápida del organismo. Por ejemplo, se puede usar una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Algunos métodos para la preparación de formulaciones de este tipo serán evidentes para los expertos en la materia.

30 Como vehículos farmacéuticamente aceptables también se pueden usar suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales con respecto a antígenos virales). Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

40 Además, se pueden preparar suspensiones de los inhibidores de GSNOR en forma de suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Algunos disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo, triglicéridos, o liposomas. Para la administración también se pueden usar algunos polímeros de amino policatiónico, no lípidos. Opcionalmente, la suspensión también puede incluir algunos estabilizantes por agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

45 Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de inhibidor de GSNOR calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del inhibidor de GSNOR y el efecto terapéutico en particular a conseguir, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de un agente activo de este tipo para el tratamiento de individuos.

55 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que comprenden al menos un inhibidor de GSNOR pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticos. Algunos ejemplos de excipientes de este tipo incluyen, pero no se limitan a, agentes aglutinantes, agentes de carga, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes efervescentes, y otros excipientes. Tales excipientes se conocen en la técnica. Algunos excipientes a modo de ejemplo incluyen: (1) agentes aglutinantes que incluyen diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina silicificada (ProSolv SMCC™), goma de tragacanto y gelatina; (2) agentes de carga tales como diversos almidones, lactosa, monohidrato de lactosa, y lactosa anhidra; (3) agentes disgregantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz, polivinil pirrolidona ligeramente reticulada, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, croscarmelosa sódica, crosprovidona, glicolato de almidón sódico, y mezclas de los mismos; (4) lubricantes, incluyendo agentes que actúan en la capacidad de fluidez de un polvo a comprimir, incluyendo estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato cálcico, y gel de sílice; (5) sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; (6) conservantes, tales como sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres

de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio; (7) diluyentes tales como cargas inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato cálcico dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los mencionados anteriormente; algunos ejemplos de diluyentes incluyen
 5 celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, y Pharmatose® DCL21; fosfato cálcico dibásico tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa; y glucosa; (8) agentes edulcorantes, que incluyen cualquier edulcorante natural o artificial, tales como sacarosa, sacarina sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo, y acesulfamo; (9) agentes saborizantes, tales como
 10 menta, salicilato de metilo, sabor a naranja, Magnasweet® (marca registrada de MAFCO), sabor a chicle, sabores de frutas, y similares; y (10) agentes efervescentes, que incluye parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Algunos ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas. Algunos carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódica, de carbonato L-lisina, y carbonato de arginina. Como alternativa, solamente
 15 puede estar presente el componente de bicarbonato sódico de la pareja efervescente.

E. Kits Comprenden las Composiciones de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en kits que comprenden las composiciones de la
 20 invención. Tales kits pueden comprender, por ejemplo, (1) al menos un inhibidor de GSNOR; y (2) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un disolvente o solución. Algunos componentes adicionales del kit pueden incluir opcionalmente, por ejemplo: (1) cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables identificados en el presente documento, tales como estabilizantes, tampones, etc., (2) al menos un recipiente, vial o aparato similar para albergar y/o mezclar los componentes del kit; y (3) aparato de administración, tal como un
 25 inhalador, nebulizador, jeringa, etc.

F. Métodos para Preparar inhibidores de GSNOR

Los inhibidores de GSNOR de la invención se pueden sintetizar fácilmente usando metodologías de síntesis conocidas
 30 o a través de una modificación de metodologías de síntesis conocidas. Tal como reconocería fácilmente un experto, las metodologías describen a continuación permiten la síntesis de pirroles que tienen diversos sustituyentes. Algunos métodos de síntesis a modo de ejemplo se describen en los ejemplos que siguen a continuación.

De acuerdo con un protocolo de síntesis, la reacción de 2-furaldehído con una acetofenona sustituida de forma
 35 apropiada seguido de tratamiento con un ácido fuerte proporciona la 1,4,7-triona sustituida de forma apropiada. El ciclado de la triona al pirrol 1,2,5-trisustituido correspondiente se consigue fácilmente haciendo reaccionar la triona con una amina primaria en presencia de ácido p-toluenosulfónico. En una realización de la presente invención, la derivatización adicional del anillo de fenilo en C5 del pirrol se consigue fácilmente, por ejemplo, mediante diversas reacciones de acoplamiento cruzado. Por ejemplo, la síntesis de los pirroles trisustituidos haciendo reaccionar
 40 1-(4-clorofenil) etanona y 2-furaldehído proporcionará el pirrol diana con el grupo 4-clorofenilo en C5. El cloruro de arilo cloruro se puede derivatizar por reacción con un ácido borónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki. Tales metodologías de derivatización de rutina permiten la generación rápida de bibliotecas de compuestos para estudios de inhibición de GSNOR in vitro. Diversos métodos adicionales se describe en el Ejemplo 1 de este documento.

Si fuera necesario, la purificación y separación adicional de enantiómeros y diastereómeros se puede conseguir con
 45 procedimientos de rutina conocidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, la separación de enantiómeros de un compuesto se puede conseguir mediante el uso de HPLC quiral y técnicas de cromatografía relacionadas. Algunos diastereómeros se pueden separar de manera similar. En algunos casos, sin embargo, los diastereómeros se pueden separar simplemente de forma física, tal como, por ejemplo, mediante precipitación o cristalización controladas.
 50

El proceso de la invención, cuando se realiza como se indica en el presente documento, se puede realizar de forma
 conveniente a temperaturas a las que se puede acceder de forma rutinaria en la técnica. En una realización, el proceso se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 110 °C. En otra
 55 realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización más, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 95 °C.

Las etapas de síntesis que requieren una base se realizan usando cualquier base orgánica o inorgánica conveniente.
 Por lo general, la base no es nucleófila. Por lo tanto, en una realización, la base se selecciona entre carbonatos,
 60 fosfatos, hidróxidos, alcóxidos, sales de disilazanos, y aminas terciarias.

El proceso de la invención, cuando se realiza como se describe en el presente documento, se puede completar
 sustancialmente después de varios minutos hasta después de varias horas dependiendo de la naturaleza y cantidad
 de reactivos y temperatura de reacción. La determinación de cuándo la reacción es sustancialmente completa se
 65 puede evaluar de forma conveniente mediante técnicas habituales conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, HPLC, LCMS, TLC, y RMN ¹H.

G. Método de Tratamiento

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para prevenir o tratar (por ejemplo, aliviar uno o más síntomas de) afecciones médicas a través del uso de uno o más de los compuestos desvelados. Los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR a un paciente con necesidad. Las composiciones de la invención también se pueden usar para terapia profiláctica.

El inhibidor de GSNOR usado en los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento puede ser: (1) un nuevo inhibidor de GSNOR descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo; (2) un compuesto que se conocía antes de la presente invención, pero en la que no se sabía que el compuesto era un inhibidor de GSNOR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo; o (3) un compuesto que se conocía antes de la presente invención, y en la que se sabía que el compuesto era un inhibidor de GSNOR, pero en la que no se sabía que el compuesto era útil para los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un metabolito del mismo.

El paciente puede ser cualquier animal, doméstico, de ganado o salvaje, incluyendo, pero no limitado, gatos, perros, caballos, cerdos y vacuno, y preferentemente pacientes humanos. Como se usa en el presente documento, los términos paciente y sujeto se pueden usar indistintamente.

En sujetos con niveles perjudicialmente elevados de GSNOR o actividad GSNOR de, la modulación se puede conseguir, por ejemplo, mediante la administración de uno o más de los compuestos desvelados que interrumpe o regula de forma negativa la función de GSNOR, o disminuye los niveles de GSNOR. Estos compuestos se pueden administrar con otros agentes inhibidores de GSNOR, tales como anticuerpos anti-GSNOR o fragmentos de anticuerpo, GSNOR antisentido, ARNi, o moléculas pequeñas, u otros inhibidores, solos o en combinación con otros agentes como se describe con detalle en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar a sujeto afectado con un trastorno mejorado con terapia dadora de NO. Tal método comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR.

Como se usa en el presente documento, "tratar" describe la gestión y cuidado de un paciente con la finalidad de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la invención para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno. De forma más específica, "tratar" incluye revertir, atenuar, aliviar, minimizar, suprimir o detener al menos un síntoma o efecto perjudicial de una patología (trastorno), evolución de la enfermedad, a gente causal de la enfermedad (por ejemplo, bacterias o virus), u otra afección anómala. El tratamiento continúa siempre y cuando los síntomas y/o la patología mejoren.

Los trastornos pueden incluir trastornos pulmonares asociados con hipoxemia y/o constricción del músculo liso en los pulmones y/o infección pulmonar y/o lesión pulmonar (por ejemplo, hipertensión pulmonar, SDRA, asma, neumonía, fibrosis pulmonar/enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, EPOC), enfermedad cardiovascular y enfermedad cardíaca, incluyendo afecciones tales como hipertensión, síndromes isquémicos coronarios, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, glaucoma, enfermedades caracterizadas por angiogénesis (por ejemplo, enfermedad de arterias coronarias), trastornos en los que existe riesgo de que se produzca trombosis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca reestenosis, enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, demencia por SIDA y psoriasis), enfermedades en las que existe riesgo de que se produzca apoptosis (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, trastornos neurológicos degenerativos, artritis y lesión hepática (isquémica o alcohólica)), impotencia, obesidad causada por alimentación como respuesta a ansias por alimentos, ictus, lesión por reperfusión (por ejemplo, lesión muscular traumática en corazón o pulmón o lesión por aplastamiento), y trastornos en los que es beneficioso el acondicionamiento previo del corazón o del cerebro para protección con NO frente a sucesos isquémicos posteriores .

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar en combinación con un dador de NO. Un dador de NO dona óxido nítrico o una especie redox relacionada y de forma más general proporciona bioactividad de óxido nítrico, que esta actividad que se identifica con el óxido nítrico, por ejemplo, vaso-relajación o estimulación o inhibición de una proteína receptora, por ejemplo, proteína ras, receptor adrenérgico, NFkB. Algunos dadores de NO que incluyen compuestos S-nitroso, O-nitroso, C-nitroso y N-nitroso y derivados nitro de los mismos y complejos de metal y NO, pero que no excluyen otros compuestos que generan bioactividad de NO, útiles en el presente documento se describen en "Methods in Nitric Oxide Research," Feelisch *et al.* eds., páginas 71-115 (J. S., John Wiley & Sons, New York, 1996). Algunos dadores de NO que son compuestos de C-nitroso en los que el nitroso se une a un carbono terciario que son útiles en el presente documento incluyen los que se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.359.182 y en el documento WO 02/34705. Algunos ejemplos de compuestos de S-nitroso, incluyendo S-nitrosotioles útiles en el presente documento, incluyen, por ejemplo, S-nitrosoglutatión, S-nitroso-N-acetilpenicilamina, S-nitroso-cisteína y éster de etilo del mismo, S-nitroso cisteinil glicina, S-nitroso-gamma-metil-L-homocisteína, S-nitroso-L-homocisteína, S-nitroso-gamma-tio-L-leucina,

S-nitroso-delta-tio-L-leucina, y S-nitrosoalbúmina. Algunos ejemplos de otros dadores de NO útiles en el presente documento son nitroprusiato sódico (Nipride), nitrito de etilo, isosorbida, nitroglicerina, SIN 1 que es molsidomina, furoxaminas, N-hidroxi (N-nitrosamina) y perfluorocarbonos que se han saturado con NO o un dador de NO hidrófobo.

- 5 También es una realización de la presente invención, un inhibidor de GSNOR con el enantiómero R(+) de amlodipina, un liberador de NO conocido (Zhang X.P *et al.* 2002 J. Cardiovascular Pharmacology 39, 208-214).

10 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un método para tratar a un sujeto afectado con células que proliferan de forma patológica en el que el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSNOR. Los inhibidores de GSNOR son los compuestos como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tratamiento continúa siempre y cuando mejoren los síntomas y/o la patología.

15 Las células que proliferan de forma patológica pueden ser microbios que proliferan de forma patológica. Los microbios implicados pueden ser aquellos en los que GSNOR se expresa para proteger al microbio del estrés nitrosativo o en los que una célula hospedadora infectada con el microbio expresa la enzima, protegiendo de este modo el microbio del estrés nitrosativo. La expresión "microbios que proliferan de forma patológica" se usa en el presente documento para hacer referencia a microorganismos patológicos que incluyen, pero no se limitan a, bacterias patológicas, virus patológicos, Clamidia patológicos, protozoos patológicos, Rickettsia patológicos, hongos patológicos, y Mycoplasmata patológicos. En las columnas 11 y 12 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367 se exponen más detalles sobre los microbios aplicables. La expresión "células hospedadoras infectadas con microbios patológicos" incluye no solamente a células de mamífero infectadas con virus patológicos sino también a células de mamífero que contienen bacterias o protozoos intracelulares, por ejemplo, macrófagos que contienen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leper* (lepra), o *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea).

25 Las células que proliferan de forma patológica pueden ser helmintos patológicos. La expresión "helmintos patológicos" se usa en el presente documento para hacer referencia a nemátodos patológicos, tremátodos patológicos y céstodos patológicos. En la columna 12 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367 se exponen más detalles sobre helmintos aplicables.

30 Las células que proliferan de forma patológica pueden ser células de mamífero que proliferan de forma patológica. La expresión "células de mamífero que proliferan de forma patológica" como se usa en el presente documento se refiere a células del mamífero que crecen en tamaño o número en dicho mamífero con el fin de causar un efecto perjudicial en el mamífero o sus órganos. La expresión incluye, por ejemplo, las células que proliferan o aumentan de forma patológica que causan reestenosis, las células que proliferan o aumentan de forma patológica que causan hipertrofia prostática benigna, las células que proliferan de forma patológica que causan hipertrofia del miocardio y células de proliferación en sitios inflamatorios tales como células sinoviales en artritis o células asociadas con un trastorno de proliferación celular.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento desregulado y/o anómalo de células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede ser cancerígena o no cancerígena, por ejemplo una afección psoriática. Como se usa en el presente documento, la expresión "afección psoriática" se refiere a trastornos que implican hiperproliferación de queratinocitos, infiltración de células inflamatorias, y alteración de citoquinas. El trastorno proliferativo celular puede ser una afección precancerígena o cáncer. El cáncer puede ser cáncer primario o cáncer metastásico, o ambos.

50 Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye tumores sólidos, tales como cáncer de pulmón, mama, colon, ovario, páncreas, próstata, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, sarcoma, glioma maligno, leiomiomasarcoma, hepatoma, cabeza y cuello, melanoma maligno, cánceres de piel que no son melanoma, así como tumores y/o neoplasias hematológicas, tales como leucemia, leucemia infantil y linfomas, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica, tal como leucemia linfoblástica aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia linfoide y cánceres asociados con SIDA.

55 Además de afecciones psoriáticas, los tipos de enfermedades proliferativas que se pueden tratar usando las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dermoides, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones de tipo nevus, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores osteoplásticos, y otras masas displásicas y similares. En una realización, las enfermedades proliferativas incluyen displasias y trastornos, y similares.

60 El tratamiento del cáncer puede comprender una reducción el tamaño del tumor, disminución del número de tumores, un retraso del crecimiento tumoral, disminución de las lesiones metastásica es en otros tejidos u órganos alejados del sitio del tumor primario, un aumento de la supervivencia de los pacientes, o una mejora de la calidad de vida del paciente, o al menos dos de los mencionadas anteriormente.

65

El tratamiento de un trastorno proliferativo celular puede comprender una reducción de la tasa de proliferación celular, reducción de la proporción de las células en proliferación, una disminución del tamaño de un área o zona de proliferación celular, o una disminución del número o proporción de células que tienen un aspecto o morfología anómalos, o a al menos dos de los mencionados anteriormente.

5 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. Por ejemplo, el segundo agente quimioterapéutico se puede seleccionar entre el grupo que consiste en tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida, lovastatina, minosina, gemcitabina, araC,
10 5-fluorouracilo, metotrexato, docetaxel, goserelina, vincristina, vinblastina, nocodazol, tenipósido, etopósido, epotilona, navelbina, camptotecina, daunonibicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina imatanib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, malato de sunitinib, trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab.

15 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar en combinación con un agente que impone estrés nitrosativo u oxidativo. Algunos agentes para imponer estrés nitrosativo de forma selectiva para inhibir la proliferación de células que proliferan de forma patológica en terapia de combinación con inhibidores de GSNOR en el presente documento y dosificaciones y vías de administración incluyen, por lo tanto, los que se desvelan en la Patente de Estados Unidos n.º 6.057.367, que se incorpora en el
20 presente documento. Algunos agentes complementarios para imponer estrés oxidativo (es decir, agentes que aumentan la proporción de GSSG (glutación oxidado) con respecto a GSH (glutación) o la proporción de NAD(P) con respecto a NAD(P)H o el aumento de derivados del ácido tiobarbitúrico) en terapia de combinación con inhibidores de GS-FDH en el presente documento incluyen, por ejemplo, L-butionina-S-sulfoximina (BSO), inhibidores de la glutación reductasa (por ejemplo, BCNU), inhibidores o desacopladores de la respiración mitocondrial y fármacos que aumentan
25 las especies reactivas del oxígeno (ROS), por ejemplo, adriamicina, en dosificaciones convencionales con vías de administración convencionales.

Los inhibidores de GSNOR también se pueden coadministra con un inhibidor de fosfodiesterasa (por ejemplo, rolipram, cilomilast, roflumilast, Viagra® (citrate de sildenafil), Cialis® (tadalafil), Levitra® (vardenifilo), etc.), un
30 β-agonista, un esteroide, o un antagonista de leucotrieno (LTD4). Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz apropiada dependiendo del trastorno a mejorar.

Los inhibidores de GSNOR se pueden usar como medio para a aumentar la señalización β-adrenérgica. En particular, los inhibidores de GSNOR solos o en combinación con β-agonistas se podrían usar para tratar o proteger frente a
35 insuficiencia cardiaca, u otros trastornos vasculares tales como hipertensión y asma. Los inhibidores de GSNOR también se pueden usar para modular receptores acoplados a la proteína G (GPCR) mediante la potenciación de la proteína Gs G, conduciendo a relajación del músculo liso (por ejemplo, vías respiratorias y vasos sanguíneos), y mediante una atenuación de la proteína Gq G, y evitando de este modo la contracción del músculo liso (por ejemplo, en vías respiratorias y vasos sanguíneos).

40 La cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un sujeto afectado con un trastorno mejorado mediante terapia dadora de NO es la cantidad que inhibe GSNOR *in vivo* que causan mejorar el trastorno que se está tratando o proteger frente a un riesgo asociado con el trastorno. Por ejemplo, para el asma, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para broncodilatación; para fibrosis quística, una cantidad terapéuticamente eficaz es una
45 cantidad eficaz que mejora la obstrucción de las vías respiratorias; para ARDS, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que mejora la hipoxemia; para enfermedad cardiaca, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que induce alivio de la angina o angiogénesis; para hipertensión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que reduce la presión sanguínea; para trastornos coronarios isquémicos, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz para aumentar el flujo sanguíneo; para aterosclerosis, una cantidad
50 terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que invierte la disfunción endotelial; para glaucoma, una cantidad terapéutica es una cantidad eficaz que reduce la presión intraocular; para enfermedades caracterizadas por angiogénesis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la angiogénesis; para trastornos en los que se produce riesgo de trombosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la trombosis; para trastornos en los que hay riesgo de que se produzca reestenosis, una cantidad terapéuticamente
55 eficaz es una cantidad eficaz que inhibe la reestenosis; para enfermedades inflamatorias crónicas, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que reduce la inflamación; para trastornos en los que hay riesgo de que se produzca apoptosis, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que previene la apoptosis; para la impotencia, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que consigue o mantiene la erección; para obesidad, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que causa saciedad; para ictus, una cantidad
60 terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta el flujo sanguíneo o una cantidad eficaz que protege de TIA; para lesión por reperfusión, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz que aumenta la función; y para acondicionar previamente el corazón y el cerebro, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz protectora, por ejemplo, tal como se mide con triponina o CPK.

65 La cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de sujeto afectado con células que proliferan de forma patológica se refiere a una cantidad de inhibición de GSNOR *in vivo* que es una cantidad eficaz antiproliferativa. Tal

cantidad eficaz antiproliferativa, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que causa una reducción de la tasa de proliferación de al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 5 %, o al menos aproximadamente un 1 %.

- 5 En general, la dosificación, es decir, la cantidad terapéuticamente eficaz, varía de 1 µg a 10 g/kg y a menudo varía de 10 µg a 1 g/kg o de 10 µg a 100 mg/kg de peso corporal del sujeto que se está tratando, al día.

H. Otros usos

- 10 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden aplicar a diversos aparatos en circunstancias en las que la presencia de compuestos de este tipo sería beneficiosa. Un aparato de este tipo puede ser cualquier dispositivo o recipiente, por ejemplo, dispositivos implantables en los que un inhibidor de GSNOR se puede usar para revestir una malla quirúrgica o endoprótesis cardiovascular antes del implante en un paciente. Los inhibidores de GSNOR de la presente invención también se pueden aplicar a diversos aparatos para fines de ensayos *in vitro* o para cultivo de células.

- 15 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también se pueden usar como un agente para el desarrollo, aislamiento o purificación de compañeros de unión para compuestos inhibidores de GSNOR, tales como anticuerpos, ligandos naturales y similares. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente husos relacionados para los compuestos de la presente invención.

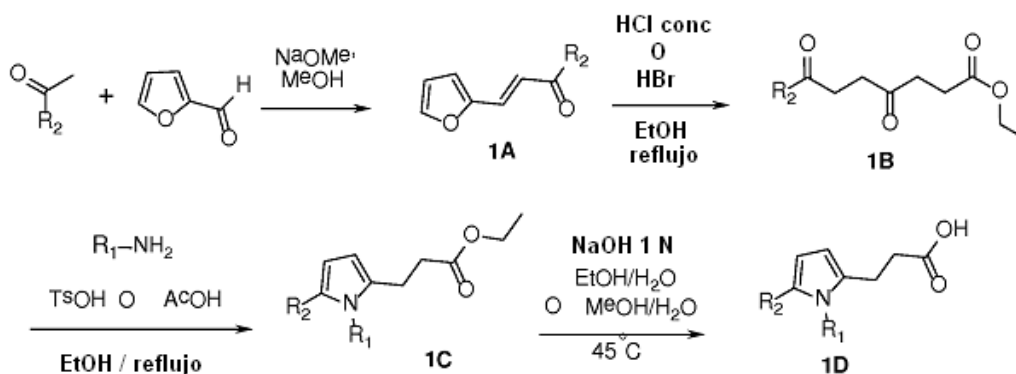
Ejemplos

- 25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos.

Ejemplo 1: métodos generales y específicos para preparar nuevos inhibidores pirrólicos de GSNOR

- 30 Este ejemplo describe esquemas para la preparación de los inhibidores de GSNOR representados en las Tablas 1-4. Algunos esquemas son específicos para un compuesto en particular, mientras que otros son esquemas generales que incluyen un método a modo de ejemplo para la preparación de un compuesto representativo. Siguiendo los esquemas hay métodos que describen la preparación de compuestos intermedios o materiales de partida que se usaron en esquemas seleccionados.

- 35 **Esquema 1: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 1D**



- 40 **Procedimiento representativo para el Esquema 1: Síntesis de Ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico.**

- 45 **Etap 1: Síntesis de (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona.** Una solución de 2-furaldehído (5,85 g, 60,92 mmol) se añadió a una solución de 4-metoxi acetofenona (8,5 g, 56,6 mmol) en metanol (120 ml), seguido de la adición de metóxido sódico (3,1 g, 56,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la retirada del disolvente al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (130 ml) y se extrajo con acetato de etilo (350 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona en forma de un sólido de color naranja (12,6 g, 97 %).

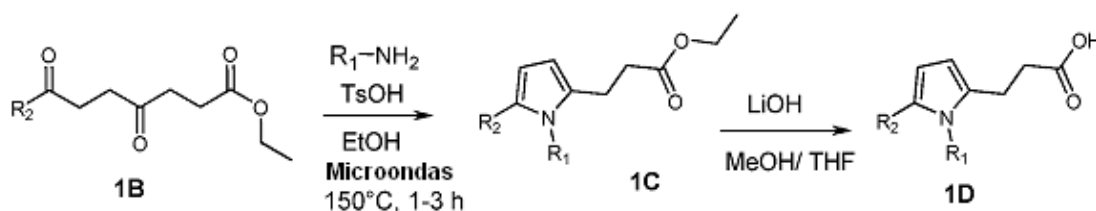
- 50 **Etap 2: Síntesis de 1-(4-Metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona.** Se añadió HCl conc. (59 ml) a una solución de (E)-3-Furan-2-il-1-(4-metoxi-fenil)-propenona (12,6 g, 55,2 mmol) en etanol (237 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se concentró, y se diluyó con diclorometano (250 ml), y la fase orgánica resultante se lavó con agua (25 ml). Después de separación de fases, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener la mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre

gel de sílice para obtener 1-(4-metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona (6,89 g, 43 %).

Etapa 3: Síntesis de Éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico. Se añadió 4-amino-3-metilbenzamida (180 mg, 1,2 mmol) a una solución de 1-(4-metoxi-fenil)-decano-1,4,7-triona (350 mg, 1,2 mmol) en etanol (6 ml), seguido de la adición de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (23 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, y el disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto que después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporciona éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico (147 mg, 30 %).

Etapa 4: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico. El éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico (86 mg, 0,216 mmol) se disolvió en etanol (4 ml). Se añadió agua (0,5 ml) a la solución etanólica seguido de la adición de NaOH 1 N (0,51 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 45 °C durante un periodo adicional de una hora. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 1 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo (6 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener ácido 3-[1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico como el producto (68 mg, 85 %).

Esquema 1A: Condiciones alternativas

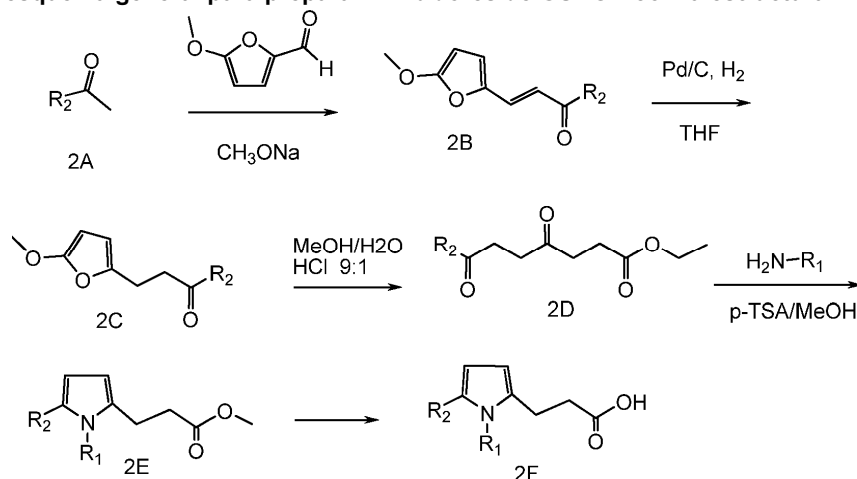


Procedimiento representativo para el Esquema 1A, condiciones alternativas: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

Etapa 3: Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (1C, R1 = 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, R2 = 4-metoxi-fenilo): A una solución de éster de etilo del ácido 7-(4-metoxi-fenil)-4,7-dioxo-heptanoico (0,5 mmol), véase el esquema 1, en etanol (2 ml) se añadieron la amina (1,5 equivalentes) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,5 equiv.). La reacción se realizó usando el Iniciador de Microondas Biotage de 1 a 3 horas a 150 °C. El disolvente se retiró al vacío para obtener la mezcla en bruto que se purificó en placa prep sobre gel de sílice para obtener el producto final (70 mg, 38 %).

Etapa 4: Síntesis de ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (1D, R1 = 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, R2 = 4-metoxi-fenilo): Al éster de etilo del ácido 3-[1-(4-Carbamoil-tiazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (0,15 mmol) en una mezcla de metanol/THF a 2:1 se añadió LiOH 2 M (0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con éter etílico. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 1 N. La suspensión resultante se filtró; el sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto final. Rendimiento: 36 mg, 69 %.

Esquema 2: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con la estructura 2F



Procedimiento representativo para el Esquema 2: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-carbamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.

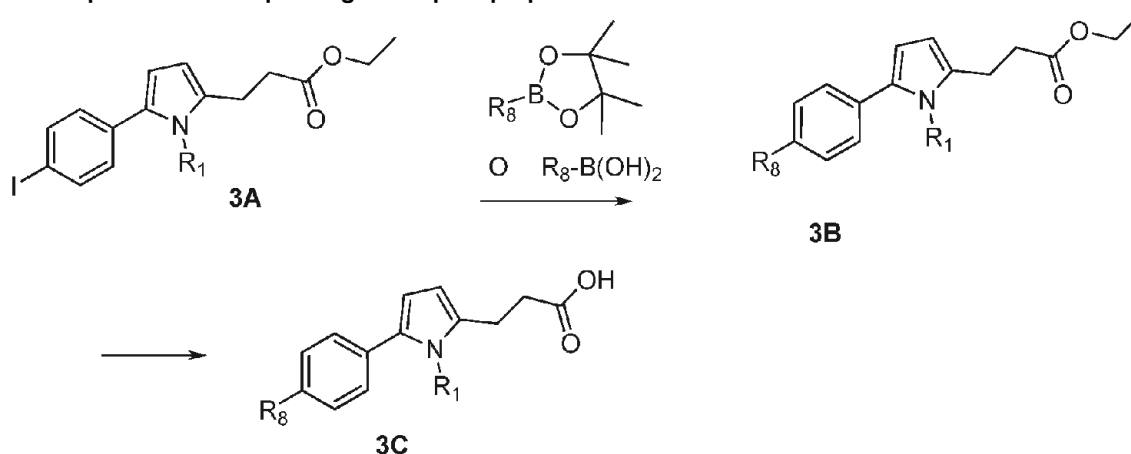
5 **Síntesis de 4-[(E)-3-(5-metoxi-furan-2-il)-acriloil]-benzamida.** Se añadió metóxido sódico (en porciones), durante un intervalo de tiempo de aproximadamente tres minutos, a 4-acetil-benzamida (1,38 g, 8,5 mmol) y 5-metoxi-furan-2-carbaldehído (1,31 g, 10,6 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y dimetilformamida (16 ml). La solución resultante se puso en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a 45 °C. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío, seguido de la adición de agua y salmuera (100 ml) para dar el residuo resultante. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción en bruto de 4-[(E)-3-(5-metoxi-furan-2-il)-acriloil]-benzamida y 4-acetil acetamida sin reaccionar se usaron sin purificación.

15 **Síntesis de 4-[3-(5-metoxi-furan-2-il-propionil)-benzamida.** Se añadió Pd al 10 %/C (60 mg) a 4-[(E)-3-(5-metoxi-furan-2-il)-acriloil]-benzamida en bruto (180 mg) en THF (4 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a 0,31 MPa (45 psi) durante 4 horas. Después de la retirada del catalizador por filtración a través de celite, la mezcla se concentró y se llevó hacia adelante sin ninguna purificación.

20 **Síntesis de ácido 7-(4-carbamoil-fenil)-4,7-dioxo-heptanoico.** Se disolvió 4-[3-(5-metoxi-furan-2-il-propionil)-benzamida en bruto (175 mg) en metanol acuoso al 10 % (3 ml), a lo que se añadió HCl 0,2 N (0,2 ml) para obtener una solución que tenía un pH final = 3. La solución resultante se agitó durante 30 minutos, se evaporó a sequedad y se sometió a purificación cromatográfica usando diclorometano como disolvente (53 mg) para dar un material con un 67 % de pureza.

25 **Síntesis de éster metílico del ácido 3-[1-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico.** Se añadió 4-amino-3-metil benzamida (20 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido 7-(4-carbamoil-fenil)-4,7-dioxo-heptanoico (~0,11 mmol) en EtOH, seguido de la adición de ácido p-toluenosulfónico (2 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 horas. El residuo de la mezcla de reacción en bruto se disolvió en diclorometano y después se purificó por cromatografía de gel de sílice usando metanol al 5 % en cloroformo como sistema de disolventes (5 mg; producto: éster metílico del ácido 3-[1-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico).

35 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-carbamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.** Se hidrolizó 3-[1-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-carbamoil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-éster metílico del ácido usando el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 1 (producto: 4,8 mg).

Esquema 3: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 3C

40 **Procedimiento representativo para el Esquema 3: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

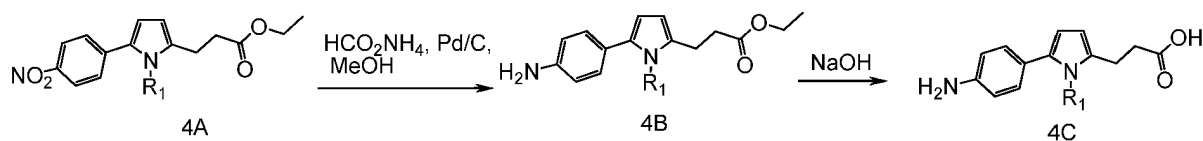
45 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, (donde R₂ = 4-yodo-fenilo y R₁ = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

50 **Síntesis de 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo.** Una mezcla de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propanoico (127 mg, 0,252 mmol), pinacol éster del ácido 1H-pirazolborónico (147 mg, 0,75 mmol), acetato potásico (222 mg, 2,3 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (60,0 mg, 0,074 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se desgasificó con

nitrógeno y después se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se retiró para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (33 mg, 28 %).

- 5 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.** Al producto de la etapa 1 (33 mg, 0,074 mmol) en etanol (0,5 ml) se le añadió NaOH 1 N (88 µl, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la retirada del disolvente al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Después, el pH de la capa acuosa se ajustó a 4 unidades de pH usando HCl 1 N. Esto dio como resultado la precipitación de un sólido que se filtró y se secó para dar el producto, ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (12 mg, 38 %).

Esquema 4: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 4C



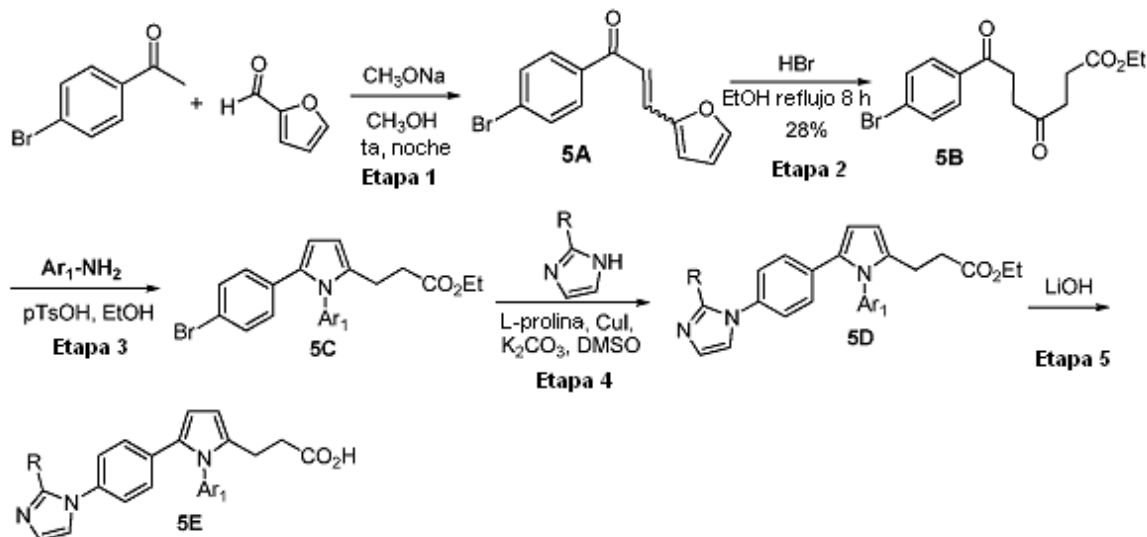
Procedimiento representativo para el Esquema 4: Síntesis de ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico.

- 20 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R₂ = 4-nitro-fenilo y R₁ = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

- 25 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico.** Se disolvió éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico (83 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de metanol en una atmósfera inerte de nitrógeno. A esta solución se le añadió formiato amónico (117 mg, 1,8 mmol) y Pd al 10 %/C (10 mg). Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró usando celite, se aclaró con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetona, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó usando TLC preparativa (disolvente: IPA al 5 %/CH₂Cl₂). La banda correspondiente a éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico (R_f = 0,6) se aisló y se secó a alto vacío (36 mg, 77 %, polvo hidrosκόpico de color naranja claro).

- 35 **Síntesis de ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico.** Se disolvió éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico (36 mg, 0,09 mmol) en 1 ml de metanol. Se añadió NaOH 1 N (0,18 ml, 0,18 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 1 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexanos se secó a alto vacío para producir ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico (16 mg, 50 %, polvo de color naranja claro).

Esquema 5: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 5E

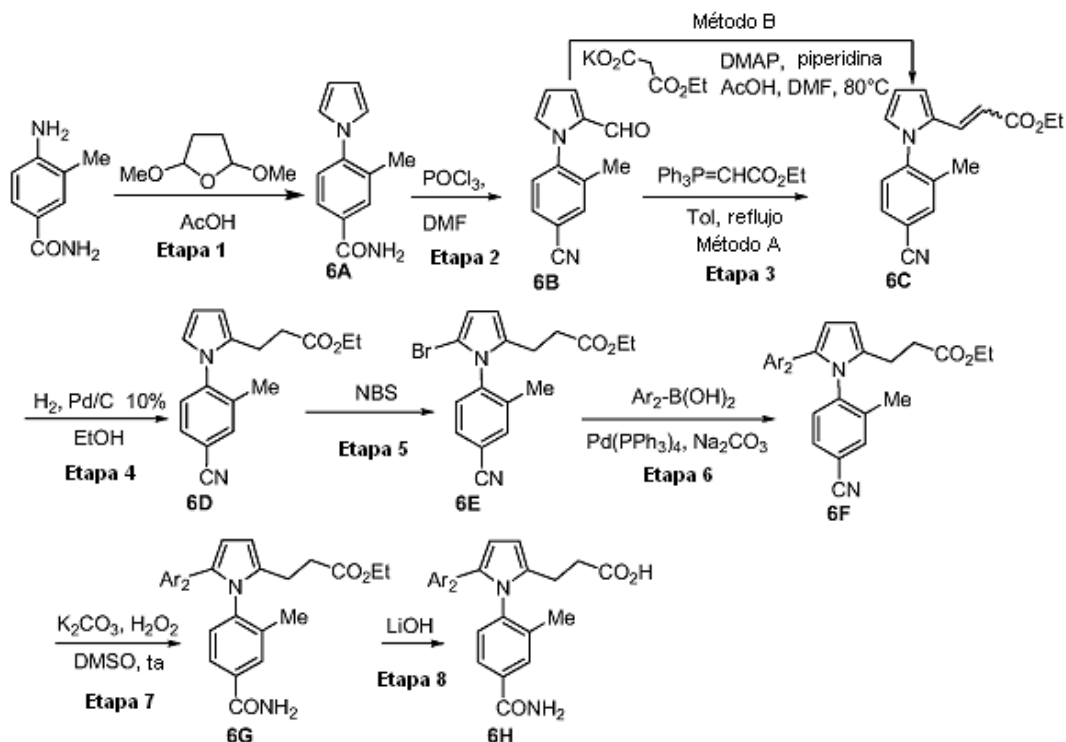


Procedimiento representativo para el Esquema 5: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.

- 5 **Eta** **1: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A).** A una solución de 4-bromofeniletanona (112,6 g, 570 mmol) y furan-2-carbaldehído (58,5 g, 610 mmol) en metanol (1,5 l) se le añadió CH₃ONa (31 g, 570 mmol) durante 10 min y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl conc. a pH = 7, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron EA y agua. La capa acuosa se extrajo con EA 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A) en forma de un sólido de color amarillo (90,2 g, 65 %).
- Eta** **2: Síntesis de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B).** A una solución del compuesto 1-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (5A) (20,0 g, 72,2 mmol) en etanol (160 ml) se le añadió HBr (48 % en agua, 40 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h, y después la solución de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaHCO₃ sat. a PH=7 y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=5:1) para proporcionar 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B) en forma de un sólido de color amarillo (7,0 g, 28 %).
- Eta** **3: Síntesis de 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo.** A una solución de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B) (3,41 g, 10 mmol) y 4-amino-3-metilbenzamida (1,65 g, 11 mmol) en 50 ml de etanol se le añadió TsOH₂O (570 mg, 3 mmol). La solución de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo resultante se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron por
- 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:PE=1:1) para proporcionar 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo en forma de un sólido pálido (2,80 g, 61 %).
- Eta** **4: Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo.** A una mezcla de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (4,54 g, 10 mmol) e imidazol (2,04 g, 30 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadieron L-prolina (0,345 g, 3 mmol), CuI (1,14 g, 6 mmol) y K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ a 100 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH=8,5. La mezcla se filtró y la capa acuosa resultante se extrajo con EA (5 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por
- 25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1-20:1) para proporcionar propanoato de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il) en forma de un sólido pálido (1,6 g, 36 %).
- Eta** **5: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.** A una solución del compuesto propanoato de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il) (22,0 g, 48,3 mmol) en THF/H₂O (v/v=1/1,220 ml) se le añadió LiOHH₂O (4,15 g, 96,6 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El THF se retiró a presión reducida y la solución acuosa se acidificó con HCl al 10 % a pH = 5. El sólido se filtró y se recristalizó en THF y agua [1:1(v/v)] para proporcionar ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un sólido de color
- 30 amarillo (11,35 g, 55 %).

45

Esquema 6: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 6H



5 **Procedimiento representativo para el Esquema 6: Síntesis de ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoyl-2-metil-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

10 **Etap 1: Síntesis de 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida (6A).** El 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (106 g, 80 mmol) se añadió a la solución de 4-amino-3-metilbenzamida (100 g, 66,7 mmol) en AcOH (300 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante aproximadamente 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución de Na₂CO₃ se añadió gota a gota a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se lavaron con éter de petróleo. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida en forma de un sólido pálido (89,7 g, rendimiento 67 %).

15 **Etap 2: Síntesis de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (6B).** Se añadió POCl₃ (65 g, 427 mmol) a DMF (34 ml) a 0 °C durante 30 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y después se enfrió a 0 °C. Una solución de 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida (6A) (42,7 g, 213,5 mmol) en DMF (150 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y después se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió Na₂CO₃ sat. a 0 °C hasta pH=8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (30,5 g, rendimiento 68 %).

20 **Etap 3: Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo (6C).**

25 **Método A:** La mezcla de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (15 g, 71,4 mmol) y (carboximetileno)-trifenilfosforano (27,5 g, 78,6 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante una noche. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (19,8 g, 98 %).

30 **Método B:** A una mezcla de 4-(2-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (24,5 g, 116,7 mmol), DMAP (2,9 g, 23,3 mmol) y monoetil malonato potásico (99,2 g, 583,3 mmol) en DMF (600 ml) se le añadieron AcOH (35,0 g, 583,3 mmol) y piperidina (29,8 g, 350 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada y se extrajo con acetato de etilo (800 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (21,8 g, 67 %).

35 **Etap 4: Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (6D).** A una solución de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo (6C) (8,0 g, 28,6 mmol) en etanol se le añadió Pd al 10 %/C

40

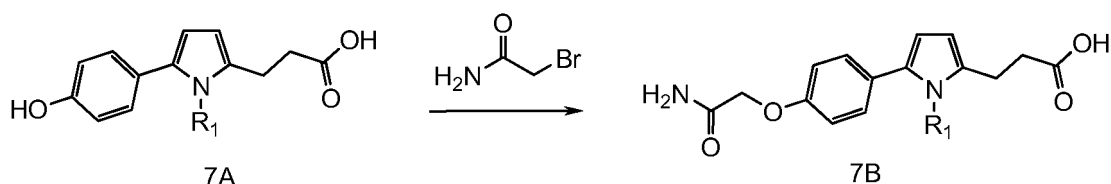
(0,8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 30 min a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a sequedad proporcionando el producto en bruto de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (7,5 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional: CL-EM *m/z* 283,0 [M+H]⁺, pureza 68 %.

Etapa 5: Síntesis de 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (6E). Se añadió en porciones NBS (4,76 g, 1 equiv.) a una solución de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en DMF a 0 °C durante 45 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=15:1) para proporcionar 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 6: Síntesis de 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo. A una suspensión de 3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,665 mmol), ácido 3,4-metilenodioxifenilbórico (143 mg, 0,864 mmol), bicarbonato sódico (560 mg, 5,32 mmol) en un disolvente (4 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,199 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a reflujo durante 5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (4 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (308 mg, 69 %).

Etapa 7 y Etapa 8: Síntesis de ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico. A una mezcla de 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,249 mmol) y carbonato potásico (52 mg, 0,373 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió H₂O₂ acuoso al 30 % (28,2 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (7 ml) y precipitó un sólido de color blanco. La suspensión se centrifugó y la fase acuosa se descartó. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el intermedio de amida en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento 81 %). A la mezcla de este intermedio en H₂O (0,6 ml) y THF (0,6 ml) se le añadió LiOH·H₂O (10 mg, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó THF al vacío. El residuo se acidificó a pH=4 con ácido clorhídrico al 5 %, se centrifugó y se secó para proporcionar ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un sólido de color blanco (46 mg, rendimiento total 47 %).

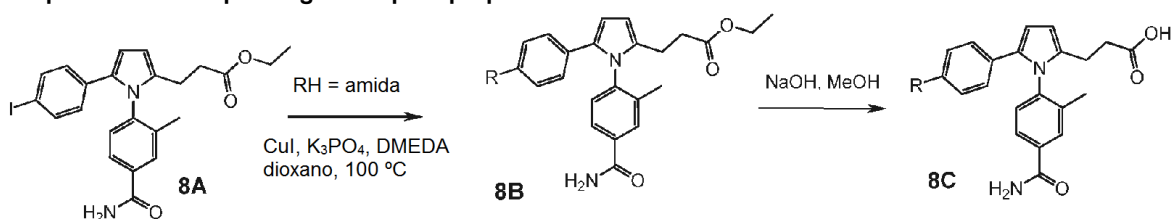
Esquema 7: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 7B



Procedimiento representativo para el Esquema 7: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.

Síntesis de ácido 3-(5-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (7B). Se preparó ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (7A, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) de acuerdo con la metodología mostrada en el Esquema 1, R2 = 4-hidroxifenilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo. Una solución en N,N-dimetilformamida de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (36 mg, 0,1 mmol, 1 ml), carbonato potásico (27 mg, 0,2 mmol) y 2-bromoacetamida (18 mg, 0,12 mmol) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual la reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml), se secó sobre N₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo así obtenido se trituró con hexanos y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (13 mg).

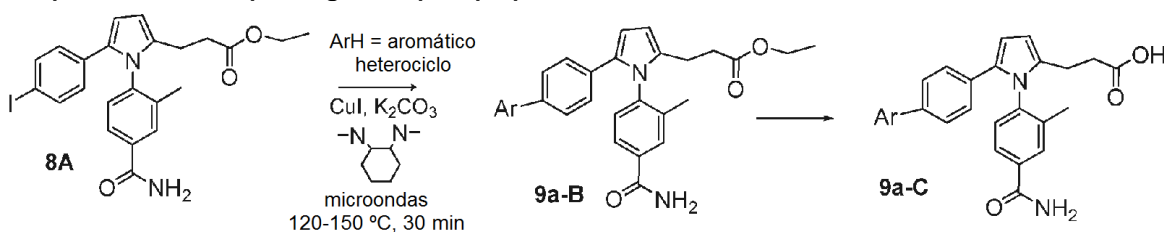
Esquema 8: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 8C



Procedimiento representativo para el Esquema 8: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico. En un vial de reacción de 2,5 ml, se disolvieron éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-((4-yodo-fenil)-1H-2-il)-propiónico 8A (que se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R₂ = 4- yodo-fenilo, y R₁= 4-carbamoil-2-metilfenilo) (51 mg, 0,1 mmol), 2-imidazolidona (44 mg, 0,5 mmol), CuI (5 mg, 0,02 mmol), N,N'-dimetiletildiamina (DMEDA) (0,01 ml, 0,04 mmol) y fosfato potásico tribásico (44 mg, 0,2 mmol) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. El vial se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se puso en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La TLC (IPA al 10 %/CH₂Cl₂) mostró la reacción completa al 50 %. Se añadieron CuI (5 mg) y 2-imidazolidona (40 mg); la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, se cerró herméticamente y se puso en el reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. La reacción se filtró sobre Celite, se aclaró con EtOAc y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC de placa preparativa (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (fr= 0,28) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico intermedio (43 mg, 93 %, sólido de color amarillo oscuro).

Ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico. Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (43 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 (52 %, sólido higroscópico de color naranja claro).

Esquema 9a : Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 9a-C**Procedimiento representativo para el Esquema 9a: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (9a-B, Ar = 1H-pirazol-1-ilo). Se disolvió N,N-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (11 mg, 0,08 mmol) en DMSO y se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 2 minutos. Después, la solución resultante se añadió a una mezcla de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico 8A (que se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R₂ = 4-yodo-fenilo, y R₁ = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (150 mg, 0,29 mmol), pirazol (500 mg, 7,5 mmol), yoduro de cobre (11 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (86 mg (0,61 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó de nuevo durante 2 minutos burbujeando gas de argón a través de la solución. Después, la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml), se extrajo en acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (5 ml) y después salmuera (5 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La cromatografía (cartucho sep-pak de sílice de 5 g) con diclorometano, después metanol al 1 % en diclorometano produjo el intermedio éster etílico del ácido 3-[1[(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il)-1Hpirrol-2-il]-propiónico puro (26 mg, 20 %).

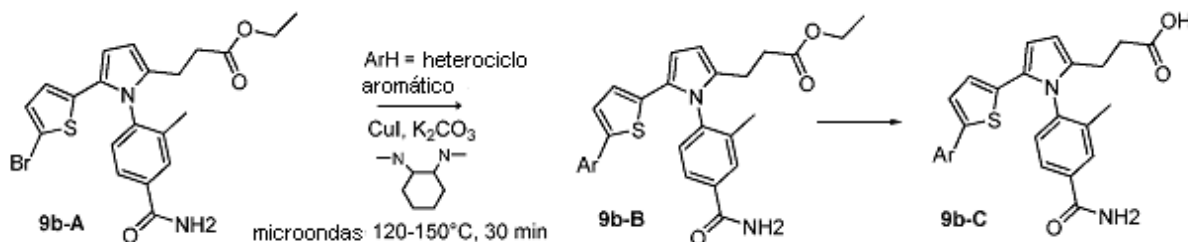
Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (9a-C, Ar = 1H-pirazol-1-ilo). Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (24 mg, 0,06 mmol) usando el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1[(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-pirazol-1-il)-1Hpirrol-2-il]-propiónico (18 mg, 75 %).

Un segundo procedimiento representativo para el Esquema 9a: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2-metil-imidazol-1-il)fenil-1-il]-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2-metil-imidazol-1-il)fenil-1-il]-1H-pirrol-2-il]-propiónico. La etapa uno se ejecutó como anteriormente sobre 120 mg de 8A (0,24 mmol), excepto por 150 °C en irradiación de microondas durante 2 x 45 minutos para proporcionar 50 mg del compuesto del título (45 %).

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2-metil-imidazol-1-il)fenil-1-il]-1H-pirrol-2-il]-propiónico. La etapa dos se ejecutó en éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2-metil-imidazol-1-il)fenil-1-il]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (85 mg, 0,2 mmol) como anteriormente (siguiendo la etapa final del 4) con asilamiento de la siguiente manera: La mezcla de reacción se concentró a la mitad mediante una corriente de N₂ y se lavó con EtOAc. Se añadió un equivalente de HCl 1 N a la mezcla de reacción, que después se evaporó a sequedad y se recogió en 0,5 ml de agua. Después, la mezcla se purificó en una columna C18 de fase inversa para aislar el producto de las sales. Rendimiento: ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2-metil-imidazol-1-il)fenil-1-il]-1H-pirrol-2-il]-propiónico, 36 mg, 42 %.

10 **Esquema 9b : Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 9b-C**

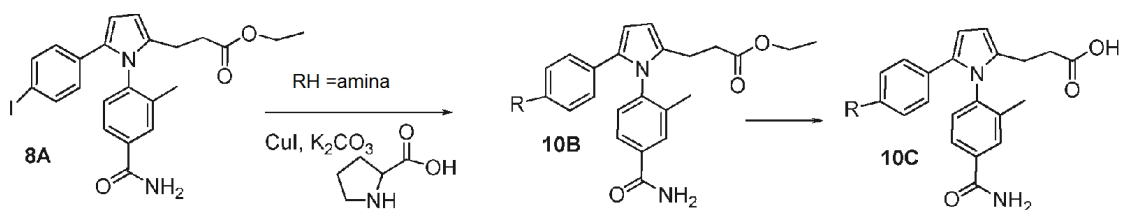


15 **Procedimiento representativo para el Esquema 9b: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.**

15 **Síntesis de éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.** Se preparó usando el mismo protocolo que en la Etapa 1 del Esquema 9a excepto en que se parte de 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (que se preparó de acuerdo con las primeras 3 etapas del Esquema 1, R₂ = 5-bromotiofen-2-ilo, y R₁ = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

25 **Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.** El éster de etilo del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(5-imidazol-1-il-tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

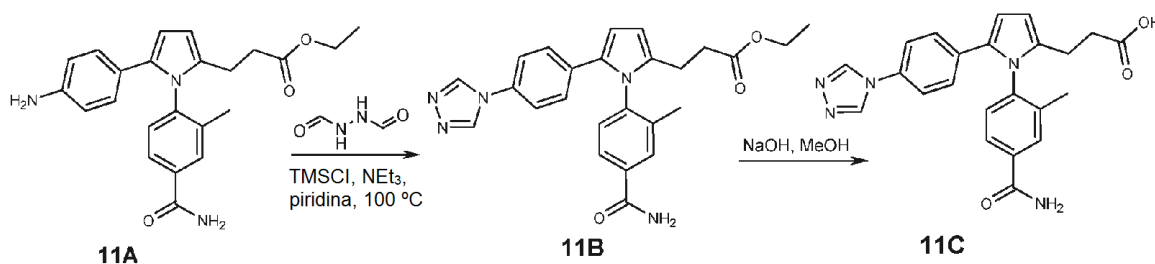
30 **Esquema 10: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 10C**



35 **Procedimiento representativo para el Esquema 10: Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico.**

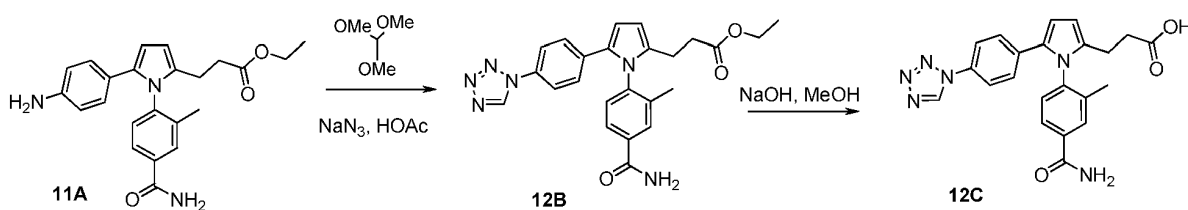
35 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico.** Se disolvió L-prolina (14 mg, 0,08 mmol) en DMSO y se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 2 minutos. Después, la solución resultante se añadió a una mezcla de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (8A) (150 mg, 0,29 mmol), morfolina (0,60 ml, 7,5 mmol), yoduro de cobre (11 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (86 mg (0,61 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó de nuevo durante 2 minutos burbujeando gas de argón a través de la solución. Después, la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. Después, la mezcla de reacción se añadió a acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2 x 8 ml), cloruro de amonio saturado (5 x 4 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Después se secó sobre MgSO₄. La cromatografía (cartucho sep-pak de 5 g), metanol al 2 % en diclorometano, produjo éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico (80 mg, 53 %).

45 **Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propionico.** Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico (50 mg, 0,11 mmol) usando el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del Esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-morfolin-4-il-fenil-1H-pirrol-2-il)-propiónico (37 mg, 74 %).

Esquema 11: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11C)

5 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11B).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, síntesis descrita en el Esquema 4 donde R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (102 mg, 0,26 mmol) en 4 ml de piridina. Se añadió 1,2-diformilhidrazina (69 mg, 0,78 mmol). Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (0,5 ml, 3,9 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0,25 ml, 1,82 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (fr = 0,3) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11B) (95 mg, 82 %, polvo de color castaño claro).

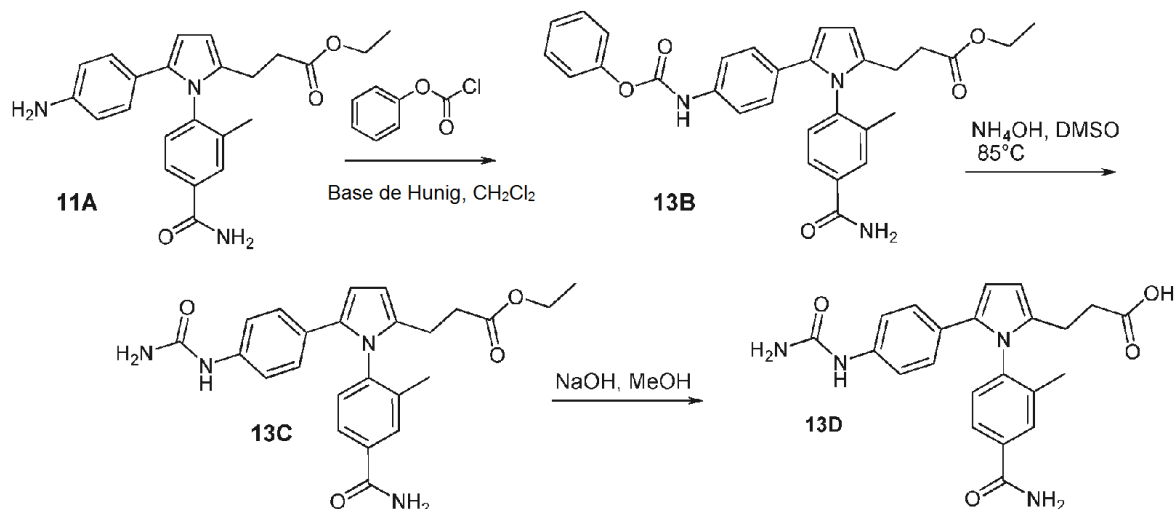
20 **Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11C).** Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11B) (95 mg, 0,21 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del Esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11C) (43 mg, 48 %, polvo de color amarillo claro).

Esquema 12: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (12C)

30 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (12B).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, síntesis descrita en el Esquema 4 donde R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (102 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial. Se añadió ortoformiato de trimetilo (0,1 ml, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió azida sódica (25 mg, 0,39 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (fr = 0,5) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propionico (12B) (71 mg, 60 %, polvo de color naranja claro).

45 **Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (12C).** Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (12B) (71 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-tetrazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (12C) (50 mg, 75 %, polvo blanquecino).

Esquema 13: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13D)



5

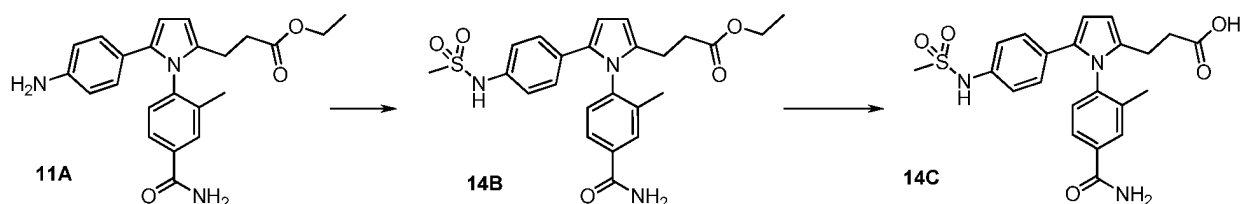
Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fenoxicarbonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13B). En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, síntesis descrita en el Esquema 4 donde $\text{R1} = 4\text{-carbamoil-2-metilfenilo}$) (106 mg, 0,26 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió base de Hunig (0,12 ml, 0,65 mmol). Se añadió gota a gota carbamato de fenilo (0,05 ml, 0,39 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h, se añadieron 3 ml de THF/3 ml de bicarbonato sódico y se agitó durante 40 min. Después, se añadió acetato de etilo (3 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, MeOH al 5%/CH $_2$ Cl $_2$). La banda deseada ($\text{fr} = 0,51$) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fenoxicarbonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13B) (66 mg, 48 %, polvo higroscópico de color castaño).

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13C). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente hidróxido de amonio (2 ml) a éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fenoxicarbonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13B) (66 mg, 0,13 mmol). Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (1 ml). Después, la reacción se calentó a 85°C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10%/CH $_2$ Cl $_2$). La banda deseada ($\text{fr} = 0,2$) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13C) (20 mg, 35 %, polvo de color amarillo claro).

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13D). Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13C) (20 mg, 0,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (13D) (9,0 mg, 48 %, polvo de color amarillo claro).

35

Esquema 14: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (14C)

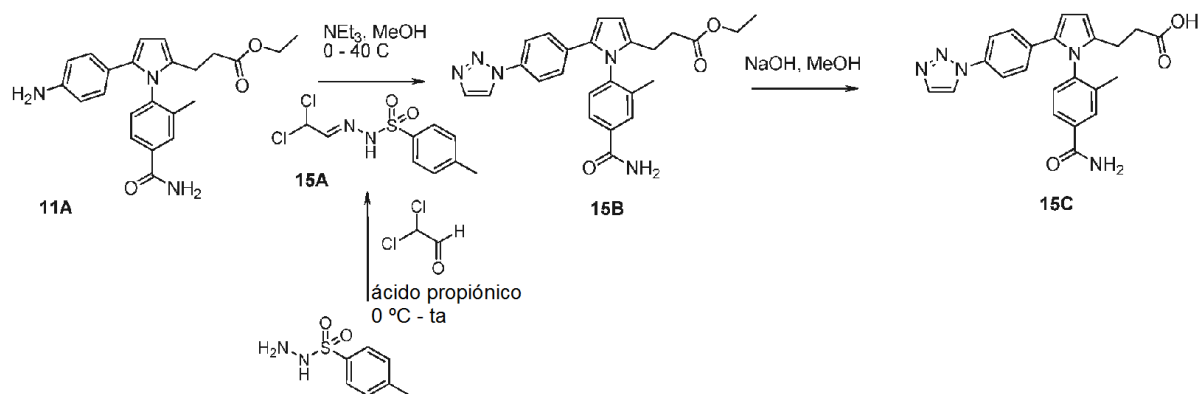


40

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico.

Etapa 1: En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(amino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, síntesis descrita en el Esquema 4 donde R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (51 mg, 0,13 mmol) en 1 ml de THF anhidro. Se añadieron trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (0,01 ml, 0,13 mmol). Después de 18 h, se añadieron 0,01 ml de cloruro de metanosulfonilo para llevar la reacción a finalización. Después de 18 h más, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂). Se aisló 14B, 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo, fr = 0,17 (28 mg, 50 %).

Etapa 2: El producto 14B (28 mg, 0,052 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metanosulfonilaminofenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (14C) (19 mg, 82 %, polvo de color amarillo).

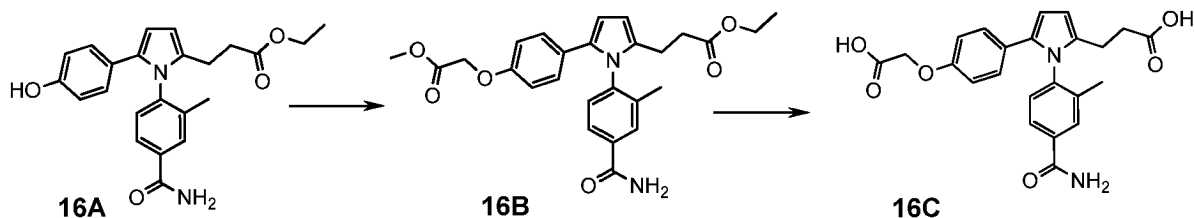
Esquema 15: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15C)

Síntesis de 2,2-dicloroacetaldehído tosilhidrazona (15A). En un matraz Erlenmeyer enfriado en agua enfriada con hielo se añadió p-tolueno sulfonilhidrazida (466 mg, 2,5 mmol) a ácido propiónico (4 ml). Se añadió lentamente dicloroacetaldehído (282 mg, 2,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se enfrió a 0 °C durante 2 h más y después el precipitado se recogió por filtración y se enjuagó bien con tolueno. El producto se secó al vacío para producir 2, 2-dicloroacetaldehído tosilhidrazona (15A) (356 mg, 50 %, polvo de color blanco).

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15B). En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, véase Esquema 11) (103 mg, 0,26 mmol) en metanol (5 ml). Se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente 2,2-dicloroacetaldehído tosilhidrazona (15A) (62 mg, 0,22 mmol), disuelta en metanol (1,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después se calentó a 40 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió 2,2-dicloroacetaldehído tosilhidrazona (15A) (62 mg) y se agitó durante 4 h más. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (FR = 0,3) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15B) (50 mg, 43 %, polvo de color castaño claro).

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15C). Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15B) (50 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4 para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (15C) (12 mg, 25 %, polvo de color verde claro).

Esquema 16: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (16C)



5

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (16B). Se disolvió éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico 16A (sintetizado de acuerdo con las tres primeras etapas del Esquema 1, donde Ar2= 4-hidroxifenilo y Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo) (47 mg, 0,12 mmol) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadió carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol). Se añadió 2-bromoacetato de metilo (0,02 ml, 0,13 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una placa de TLC preparativa (IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (FR = 0,57) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (16B) (57 mg, 98 %, polvo de color blanco).

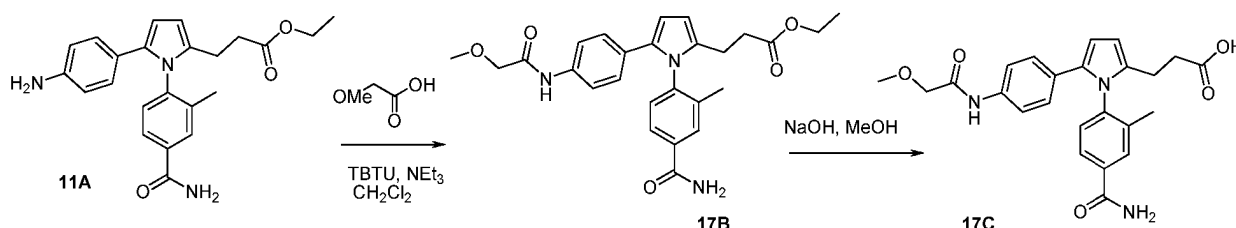
10

15

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (16C). Se disolvió éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico 16B (57 mg, 0,12 mmol) en 1 ml de metanol. Se añadió NaOH 1 N (0,25 ml, 0,25 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 1 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexanos, se secó a alto vacío para producir ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxicarbonil-metiloxifenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (16C) (34 mg, 65 %, polvo de color amarillo claro).

25

Esquema 17: Preparación de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17C)



30

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17B). En una atmósfera de nitrógeno, Se disolvieron éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, véase esquema 11) (102 mg, 0,26 mmol), ácido metoxiacético (0,02 ml, 0,31 mmol) y TBTU (167 mg, 0,52 mmol) en 1 ml de cloruro de metileno. Se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,78 mmol). Después de 24 h, la reacción se diluyó con agua/NaHCO₃ (sat.) (1:1) y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (fr = 0,67) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17B) (80 mg, 66 %, sólido de color amarillo).

35

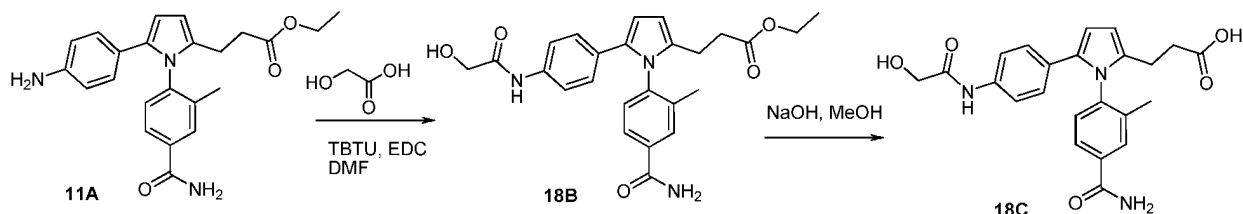
40

Síntesis de ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17C). Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17B) (80 mg, 0,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4, para dar el compuesto del título, ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-metoxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (17C) (46 mg, 62 %, polvo de color amarillo claro).

45

polvo de color amarillo claro).

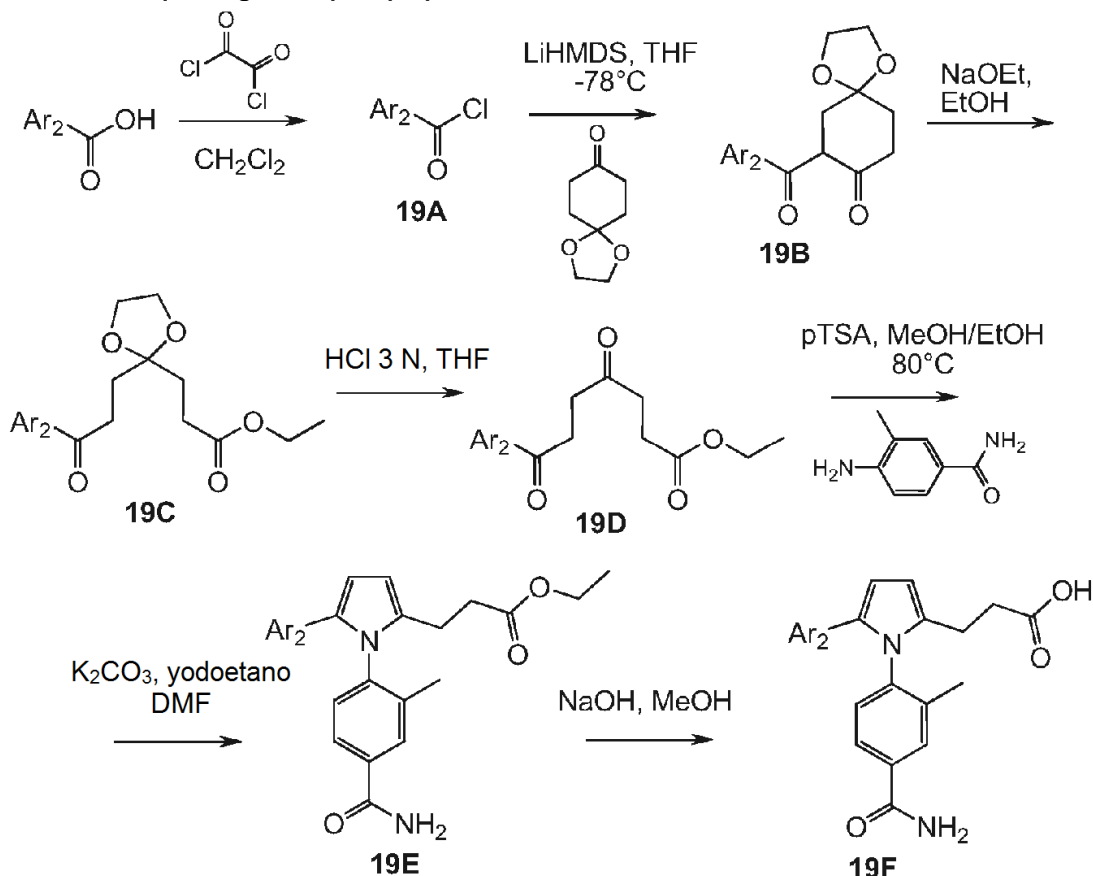
Esquema 18: Preparación de ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18C)



Síntesis de éster etílico del ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18B). En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron éster etílico del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (11A, véase esquema 11) (102 mg, 0,26 mmol), ácido glicólico (40 mg, 0,52 mmol), TBTU (167 mg, 0,52 mmol) y EDC (101 mg, 0,65 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 24 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (1500 micrómetros, IPA al 10 %/CH₂Cl₂). La banda deseada (fr = 0,25) se aisló y se secó a alto vacío para producir éster etílico del ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18B) (66 mg, 60 %, polvo de color amarillo).

Síntesis de ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18C). Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18B) (66 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4, para dar el compuesto del título, ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-[4-(2-hidroxiacetilamino)-fenil]-1H-pirrol-2-il]-propiónico (18C) (44 mg, 72 %, polvo de color amarillo claro).

25 **Esquema 19: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 19F**



Procedimiento representativo para el Esquema 19: Síntesis de ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19F, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).

5 **Síntesis de Benzotiazol-6-carbonilo cloruro (19A, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido benzotiazol-6-carboxílico (1,014 g, 5,6 mmol) en cloruro de metileno (25 ml). Se añadieron cinco gotas de N,N-dimetilforamida. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,6 mmol). Después de 2 h, la reacción se calentó a 30 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío para producir cloruro de benzotiazol-6-carbonilo (19A) (1,665 g, cuant., polvo de color amarillo claro).

10 **Síntesis de 7-(Benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (19B, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló hexametildisilazida de litio (2,4 ml, 2,4 mmol) con THF (5 ml). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió 1,4-ciclohexano-diona monoetileno acetal (374 mg, 2,4 mmol), disuelta en THF (2 ml) lentamente mediante un embudo de goteo. La reacción se agitó durante 20 min a -78 °C. Después, se canuló a un matraz, enfriado a -78 °C, que contenía cloruro de benzotiazol-6-carbonilo (498 mg, 2,52 mmol) disuelto en THF (5 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 12 h, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (20 ml), agua (20 ml), bicarbonato (20 ml) y salmuera (20 ml). Después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (1:1 de EtOAc/Hexanos) para producir 7-(benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (19B) (271 mg, 35 %, sólido de color amarillo claro).

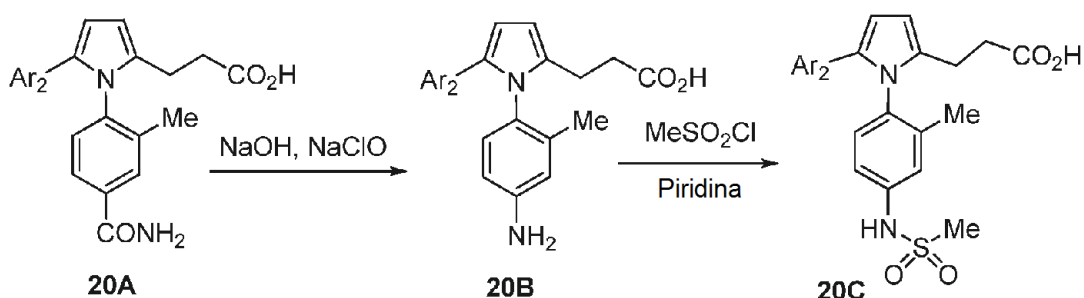
25 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[2-(3-benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1,3]dioxolan-2-il]-propiónico (19C, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 7-(benzotiazol-6-carbonil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (271 mg, 0,85 mmol) en etanol (1 ml). Se añadió una solución 2,43 M de etóxido sódico (0,01 ml, 0,03 mmol). Después de 12 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de EtOAc/5 ml de ácido cítrico al 10 %. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 40 %/hexanos) para producir éster etílico del ácido 3-[2-(3-benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1,3]dioxolan-2-il]-propiónico (19C) (100 mg, 38 %, aceite de color amarillo claro).

35 **Síntesis de éster etílico del ácido 7-benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (19D, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 3-[2-(3-benzotiazol-6-il-3-oxo-propil)-[1,3]dioxolan-2-il]-propiónico (19C) (100 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml). Se añadió HCl 3 N y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster etílico del ácido 7-benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (19D) (52 mg, 58 %, sólido de color rojo oscuro; 2/3 en forma de éster etílico, 1/3 en forma de ácido carboxílico).

40 **Síntesis de éster etílico del ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** En un vial de 4 ml, purgado con nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido 7-benzotiazol-6-il-4,7-dioxo-heptanoico (52 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de etanol. Se añadieron ácido p-toluenosulfónico (9,9 mg, 0,05 mmol) y 4-amino-3-metil benzamida (37 mg, 0,24 mmol). El vial se tapó firmemente y se calentó a 80 °C en un baño de aceite. Después de 12 h, la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en N,N-dimetilforamida (1 ml). Se añadió carbonato potásico (44 mg, 0,32 mmol). Después, se añadió yodoetano (0,01 ml, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (IPA al 5 %/CH₂Cl₂) para dar éster etílico del ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E, Ar2 = benzotiazol-6-ilo) (42 mg, 73 % en 2 etapas, sólido de color rojo).

55 **Síntesis de ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19F, Ar2 = benzotiazol-6-ilo).** Se hidrolizó éster etílico del ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19E) (42 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa final del esquema 4, para dar el compuesto del título, ácido 3-[5-benzotiazol-6-il-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (19F, Ar2 = benzotiazol-6-ilo) (23 mg, 59 %, polvo de color castaño claro).

60

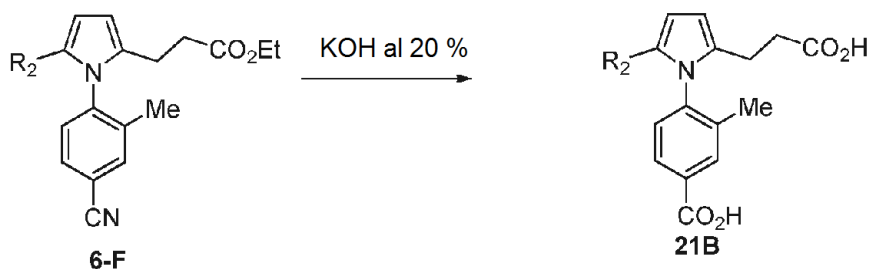
Esquema 20: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 20C

5 **Procedimiento representativo para el Esquema 20: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metil-sulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

10 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20B, Ar₂ = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo).** Se añadió ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20A, preparado de acuerdo con el Esquema 5, Ar₂ = 4-carbamoyl-2-metilfenilo) (3,88 g, 9,37 mmol) a NaOH ac. (4,12 g, 103,09 mmol, disolviendo en 50 ml). Después, se añadió gota a gota NaClO ac. al 11 % (28,83 g, 42,17 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a 0~10 °C durante 1 h, a 35 °C durante 1 h y a 75 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 7,0 y se filtró para retirar la impureza sólida. Después, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 5,0 y apareció un nuevo precipitado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 20B, Ar₂ = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, en forma de un polvo de color gris (3,20 g, 88 %).

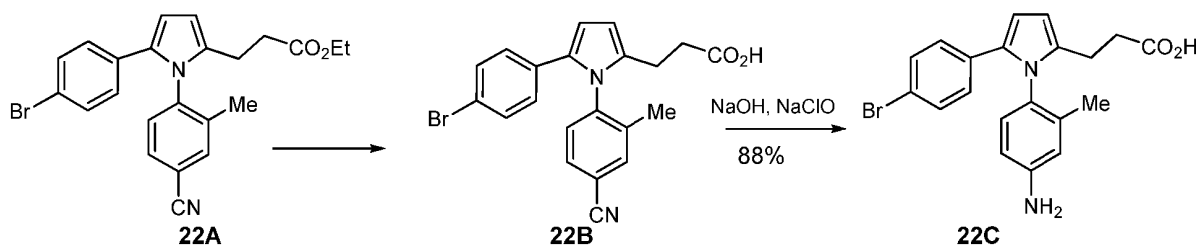
20 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20C, Ar₂ = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo).** A una solución de piridina (2 ml) y CH₃SO₂Cl/DCM (v/v = 1/100, 5 ml) se le añadió una solución de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20B) (250 mg, 0,74 mmol) en piridina (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el sólido resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH=5,0. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación, se aclaró con agua, se secó a presión reducida para proporcionar **20C**, Ar₂ = 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, en forma de un polvo de color pardo (40 mg, 13 %).

25

Esquema 21: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 21B

30 **Procedimiento representativo para el Esquema 21: Síntesis de ácido 4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico.** La mezcla de

35 de 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (preparada mediante el Esquema 6, a través del intermedio 6F, donde Ar₂ = benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo) (120 mg, 0,298 mmol) y KOH al 20 % (2 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h. Los análisis de TLC y CL-EM mostraron que la reacción estaba completa. Se añadió ácido clorhídrico al 10 % para acidificar hasta pH=2. La suspensión se centrifugó y se secó al vacío para proporcionar ácido 4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 73 %).

Esquema 22: Preparación de 3-(1-(4-amino-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22C)

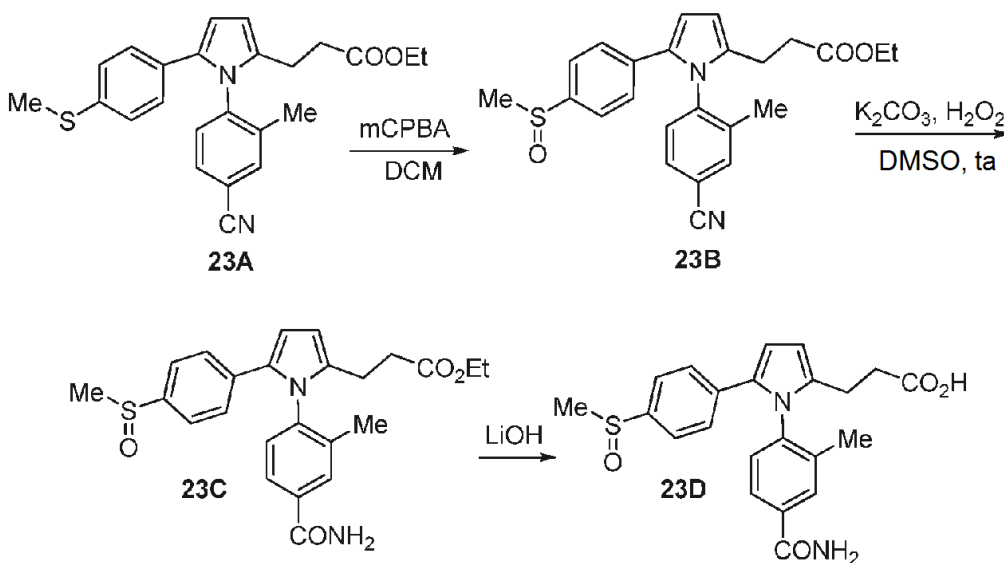
5 **Síntesis de 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22A).**
22A se preparó siguiendo el Esquema 5 a través de la etapa 5C, donde Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo.

Síntesis de 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22B).

10 Se hidrolizó 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22A) de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa final del Esquema 5, para dar el compuesto del título.

Síntesis de 3-(1-(4-amino-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22C).

15 Se convirtió 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22B) desde el nitrilo en la amida, siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema 20, etapa 1 para dar el compuesto del título deseado, 3-(1-(4-amino-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (22C).

Esquema 23: Preparación de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (23D)

20 **Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23A).** Se preparó 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo 23A siguiendo el Esquema 6 a través de 6F, donde Ar2 = 4-(metiltio)fenilo.

25 **Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23B).** A una solución de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23A) (98 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió m-CPBA por debajo de 0 °C en cinco porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23B) en forma de un sólido de color amarillo claro (65 mg, 65 %).

35 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23C).** Se convirtió 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23B) en la amida siguiendo de la segunda a la última etapa del Esquema 6 para dar el compuesto 3-(1-(4-carbamoil-2-

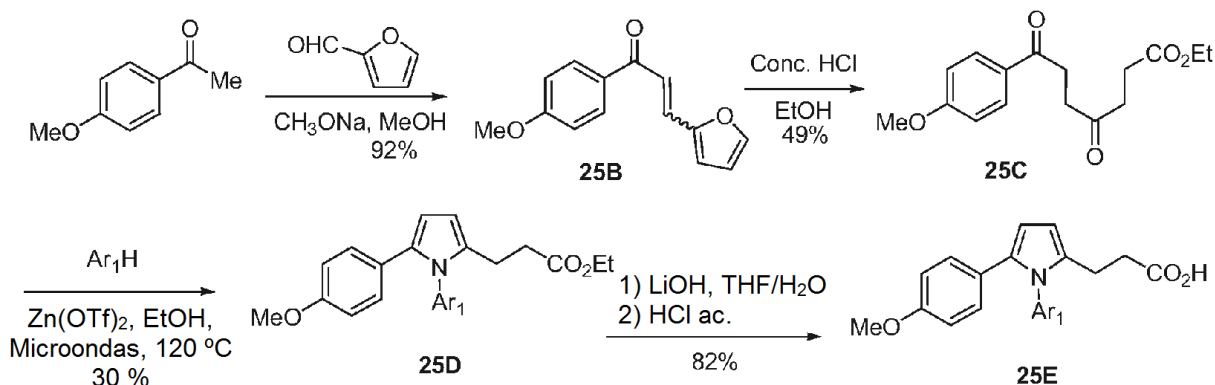
metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23C).

Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico. Después, se hidrolizó 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (23C) siguiendo la

5 etapa final del Esquema 6 para dar el compuesto del título, ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (23D).

Esquema 24: Omitido intencionalmente

10 **Esquema 25: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 25E**



15 **Procedimiento representativo para el Esquema 25: Síntesis de ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (25E, Ar1 = 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilo).**

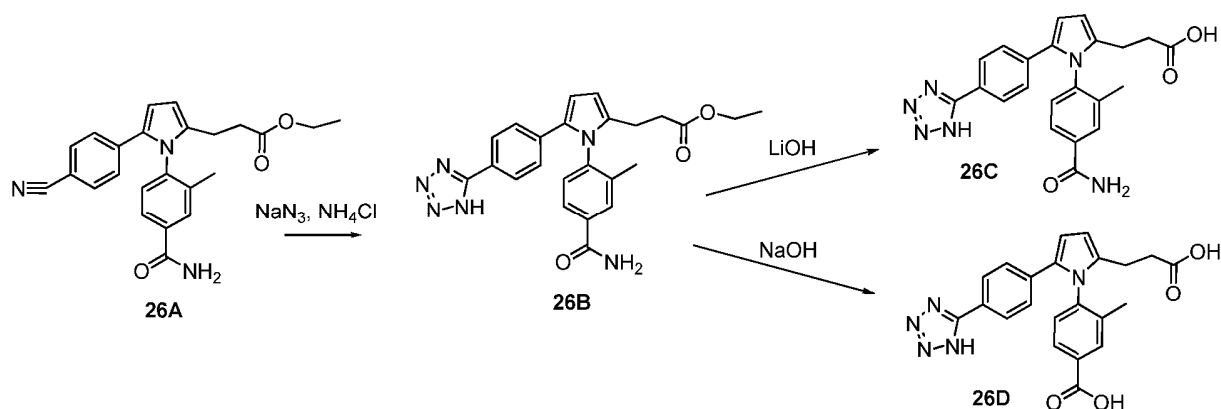
20 **Síntesis de 3-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (25B).** A una solución de 1-(4-metoxifenil)etanon (17,0 g, 113,0 mmol) en metanol (240 ml) se le añadió una solución de 2-furaldehído (12,0 g, 125,0 mmol) en metanol (240 ml) seguido de la adición de metóxido sódico (6,10 g, 113,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y después se neutralizó con HCl ac. (6,0 M, 18,8 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 ~ 3:1) para proporcionar 3-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (25B) en forma de un sólido de color amarillo (23,80 g, 25 92 %).

30 **Síntesis de 7-(4-metoxifenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (25C).** A una solución del compuesto 3-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (8,0 g, 35,1 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió HCl conc. (38,0 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 h. Después, la solución se neutralizó con una solución al 10 % de Na₂CO₃. El material volátil se retiró. El residuo se diluyó con DCM (750 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 8:1 ~ 4:1) para dar 7-(4-metoxifenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (25C) en forma de un sólido de color amarillo (5,10 g, 49 %).

35 **Síntesis de 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (25D, Ar1 = 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilo).** A una solución de 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilamina (Método N.º 3) (1,0 g, 5,76 mmol) y 7-(4-metoxifenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (25C) (2,03 g, 6,93 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió Zn(OTf)₂ (6,30 g, 17,34 mmol). La mezcla se calentó mediante microondas a 120 °C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) para proporcionar 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un sólido de color pardo (755 mg, 30 %).

45 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (25E, Ar1 = 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenilo).** A una solución de 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,233 mmol) en THF/H₂O (v/v = 1/1, 2 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (15 mg, 0,350 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró THF a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH=6,0. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación, se aclaró con agua, se secó a presión reducida para proporcionar ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un polvo de color pardo (76 mg, 50 82 %).

Esquema 26: Preparación de ácido 3-(5-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (26C) y ácido 4-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (26D)



5

Síntesis de éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-ciano-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (26A). 26A se preparó siguiendo el Esquema 1 a través de 1C, donde Ar_1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo y Ar_2 = 4-cianofenilo.

10

Síntesis de éster etílico del ácido 3-{1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il}-propiónico (26B). En un vial de 25 ml que contenía éster etílico del ácido 3-[1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-(4-ciano-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propiónico (26A) (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron azida sódica (40 mg, 0,6 mmol) y cloruro de amonio (40 mg, 0,8 mmol) a ta. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en 30 ml de una solución de agua enfriada con hielo. La solución acuosa se acidificó con HCl ac. (1 N) a $\text{pH}=1-2$, el sólido que se formó se retiró por filtración, se lavó con agua (25 ml), se secó al aire para proporcionar el compuesto deseado éster etílico del ácido 3-{1-(4-Carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il}-propiónico (26B) (27 mg, rendimiento del 50 %).

15

20

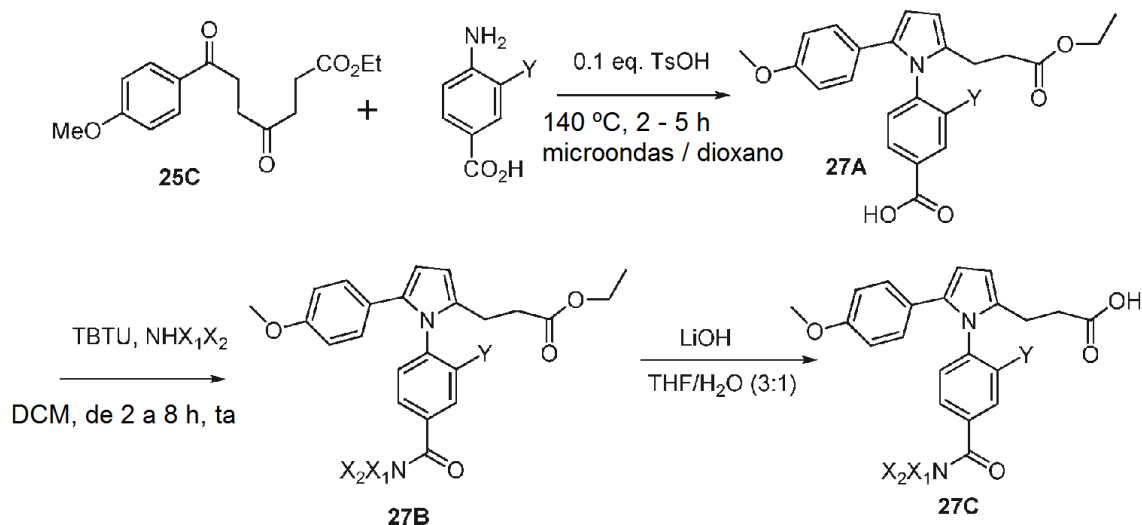
Síntesis de ácido 3-(5-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (26C). A éster etílico del ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il}-propiónico (26B) (16 mg, 0,035 mmol) en 1:1 de MeOH/THF (1,0 ml) se le añadió hidróxido de litio ac. 1,0 N (2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de una solución de agua enfriada con hielo que se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con HCl ac. (2 N) a $\text{pH}=2$, y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró al vacío para producir la diana deseada, ácido 3-(5-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (26C) (15 mg, 95 %).

25

30

Ácido 4-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (26D). A éster etílico del ácido 3-{1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-5-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-pirrol-2-il}-propiónico 26B (25 mg, 0,055 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido sódico ac. (15 %, 0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de una solución de agua enfriada con hielo que se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac. (2 N) a $\text{pH}=1-2$, y después se extrajo con éter dietílico (6 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró al vacío para producir la diana deseada, ácido 4-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (26D) (15 mg, 65 %).

35

Esquema 27: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 27C**Procedimiento representativo para el Esquema 27: Síntesis de ácido**

5 **3-(1-(4-(dimetilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4- metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (Y = CH₃, X₁=X₂=CH₃).**

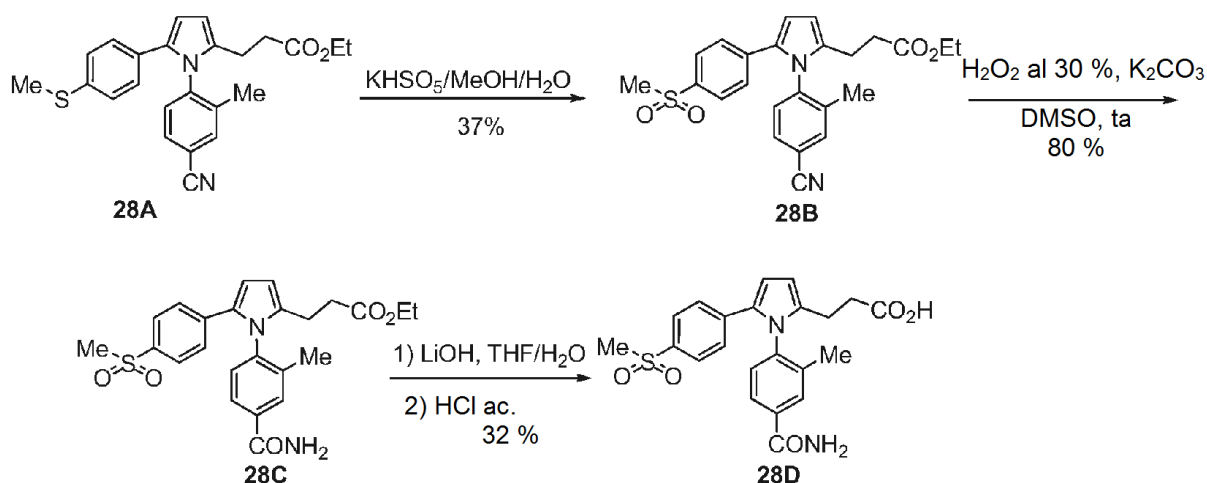
10 **Síntesis de ácido 4-(2-(3-etoxi-3-oxopropil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (27 A, Y = CH₃).** Se mezcló ácido 4-amino-3-metilbenzoico (0,322 g) con 7-(4-metoxifenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (25C, véase esquema 25) (0,498 g) y ácido p-toluenosulfónico (49 mg) en dioxano (3 ml). La mezcla se calentó a 140 °C mediante microondas durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (8 ml), salmuera (8 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, para proporcionar ácido 4-(2-(3-etoxi-3-oxopropil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (0,35 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 **Síntesis de 3-(1-(4-(Dimetilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (27B, Y = metilo, CH₃, X₁=X₂=CH₃).** Se trató ácido 4-(2-(3-etoxi-3-oxopropil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico (44 mg) con TBTU (42 mg), DPPA (10 µl) y HCl de dimetilamina (14 mg) en DCM (4 ml) durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con HCl 0,5 N (8 ml), NaHCO₃ saturado (8 ml) y salmuera (8 ml). Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (25 mg).

25 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-(dimetilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (27C, Y = metilo, CH₃, X₁=X₂=CH₃).** Se trató 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (25 mg) con LiOH.H₂O (6 mg) en THF (3 ml) y H₂O (1 ml) durante 12 h a temperatura ambiente. La solución básica se acidificó con H₄Cl 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, esto proporcionó ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarba3-(5-(4-Metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (20 mg).

30

Esquema 28: Preparación de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (28D)

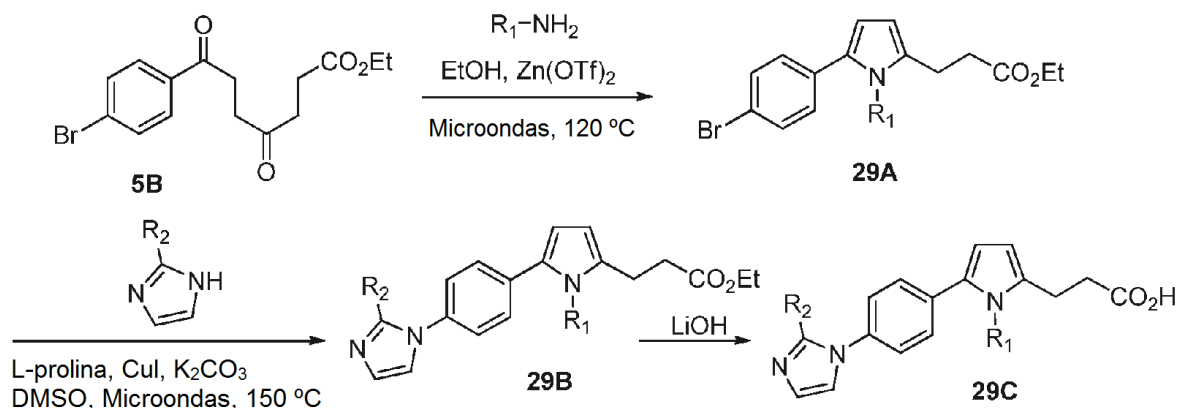


5 **Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28A).** 28A se preparó siguiendo el Esquema 6 a través de 6F, donde Ar2 = 4-(metiltio)fenilo.

10 **Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28B).** A una solución agitada vigorosamente de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo 28A (50 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió gota a gota una solución de oxona (300 mg, 0,74 mmol) en agua (5 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (PE:EA = 3:1) para proporcionar 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28B) en forma de un sólido de color pardo (120 mg, 37 %).

20 **Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28C).** A una suspensión agitada de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28B) (120 mg, 0,28 mmol) y carbonato potásico en DMSO (0,2 ml) se le añadió gota a gota H₂O₂ al 30 % a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 3 h. Después de añadir agua (2 ml), apareció un poco de precipitado, que se separó mediante centrifugación, se aclaró con agua (0,5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28C) en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 80 %).

25 **Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (28D).** A una solución de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (28C) (100 mg, 0,22 mmol) en THF/H₂O (v/v = 1/1, 1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0,44 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó THF al vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 4,0. El precipitado resultante se separó mediante centrifugación, se aclaró con agua destilada y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (28D) en forma de un sólido de color verde claro (30 mg, 32 %).

Esquema 29 : Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 29C

5 **Procedimiento representativo para el Esquema 29: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico, (29C, R1 = 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, R2 = H).**

10 **Síntesis de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B).** Síntesis de 5B descrita en el esquema 5, etapas 1 y 2.

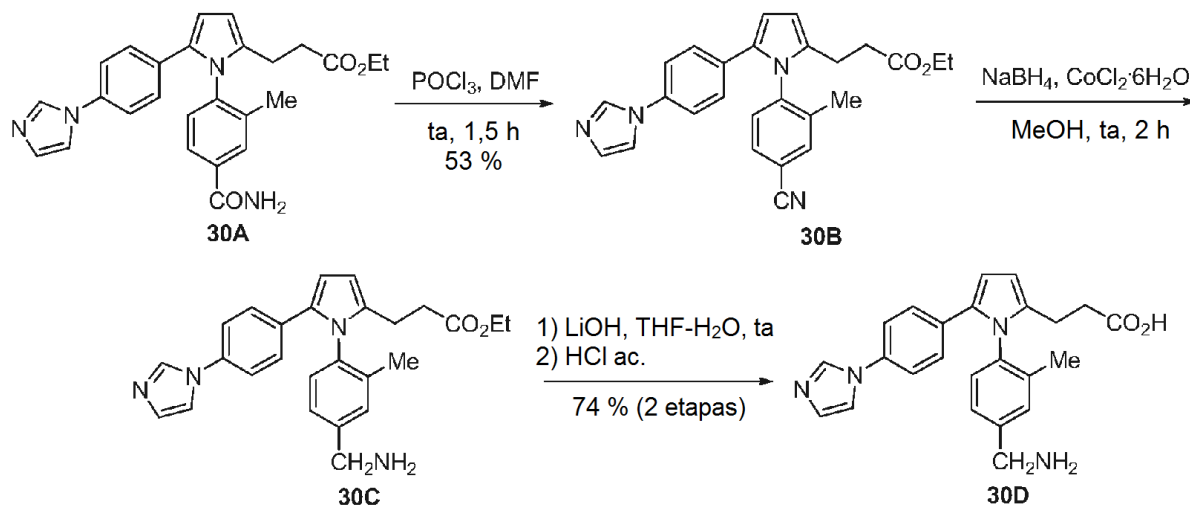
15 **Síntesis de 3-(1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (29A, R1 = 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo).** A una solución de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (5B) (2,56 g, 7,5 mmol) y 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina (1,20 g, 7,5 mmol) en 15 ml de etanol se le añadió Zn(OTf)₂ (8,18 g, 22,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 4 h en irradiación de microondas y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=6:1) para proporcionar 3-(1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un aceite de color pardo (250 mg, 7,1 %).

20 **Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (29B, R1 = 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, R2 = H).** A una mezcla de 3-(1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (29A) (200 mg, 0,43 mmol) e imidazol (35 mg, 0,516 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió L-prolina (19,8 mg, 0,172 mmol), CuI (16,4 mg, 0,086 mmol) y K₂CO₃ (119 mg, 0,86 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 5 h en irradiación de microondas, se vertió en agua y se extrajo con EA 5 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en forma de un aceite de color pardo (40 mg, 21 %).

30 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico (29C, R1 = 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, R2 = H).** A una solución de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (29B) (40 mg, 0,088 mmol) en THF/H₂O (v/v=1/1,2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (11 mg, 0,264 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se retiró THF a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 5. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación, se aclaró con agua, se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico (12 mg, rendimiento 32 %) en forma de un polvo de color amarillo.

40

Esquema 30: Preparación de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (30D)



- 5 **Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30A).** 30A se preparó siguiendo las primeras cuatro etapas del Esquema 5, donde Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo.

10 **Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30B).** A una solución de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30A) (2,0 g, 4,52 mmol) en DMF (9 ml) se le añadió POCl_3 (693 mg, 4,52 mmol) a 0 °C, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo (20 ml). Se añadió Na_2CO_3 sat. para ajustar a pH=8, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) para proporcionar

15 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30B) (1,02 g, 53 %), CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.

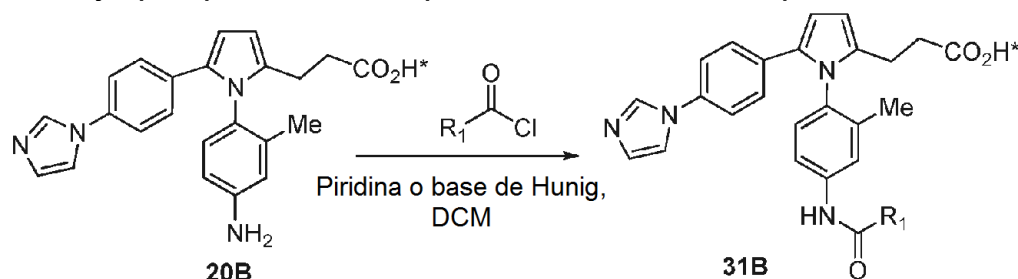
20 **Síntesis de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30C).** A una solución de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30B) (300 mg, 0,71 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió $\text{COCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (337 mg, 1,41 mmol), después se añadió en porciones NaBH_4 (137 mg, 3,53 mmol) en 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico al 10 % para ajustar a pH=2. Después de destilar el metanol, se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ conc. para ajustar a pH=8, seguido de la extracción con acetato de etilo (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar

25 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo en bruto (30C) (300 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

30 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (30D).** A una solución de 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (30C) (300 mg) en THF/ H_2O (v/v = 1/1,6 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (50,4 mg, 2,10 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró THF a presión reducida y la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH = 6,0. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación, se aclaró con agua, se secó a presión reducida y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido

35 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (30D) (170 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo.

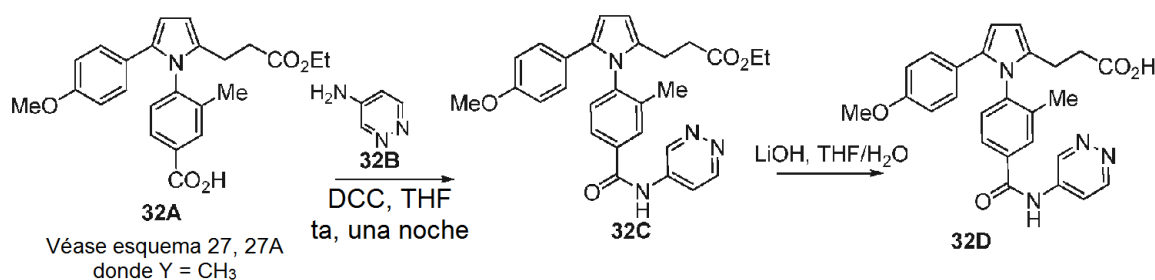
Esquema 31: Un ejemplo representativo de un procedimiento de acilación simple



* En algunos casos 20B (véase esquema 20) se trató con MeOH o EtOH y HCl para preparar el éster para ayudar en la purificación. En estos casos, después de preparar 31B como se ha descrito, el compuesto se purificó por cromatografía en columna de fase normal hexanos/acetato de etilo, seguido de la etapa de hidrólisis necesaria (véase la etapa final del Esquema 6). El ejemplo posterior es con el ácido; por tanto no fue necesaria hidrólisis.

5 **Procedimiento representativo para el Esquema 31: Síntesis de ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-propionamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (R1 = H, R2 = etilo).** A una solución de piridina (1 ml) y C₂H₅COCl/DCM (v/v = 1/100, 4,2 ml) se le añadió una solución de 20B (véase esquema 20) (150 mg, 0,389 mmol) en piridina (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el sólido resultante se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % a pH=5,0. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación, se aclaró con agua, se secó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un polvo de color pardo. Después de la purificación por HPLC prep., se obtuvo ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-propionamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (32 mg, 19 %) en forma de un aceite de color pardo.

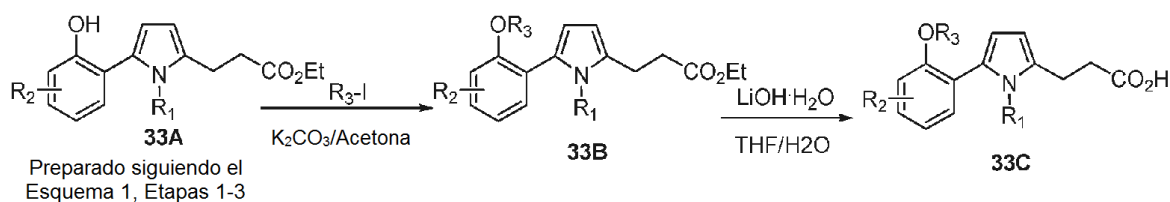
15 **Esquema 32: Un ejemplo representativo de un procedimiento de acoplamiento de DCC**



20 **Síntesis del Compuesto 32C.** A una mezcla de 32A (200 mg, 0,49 mmol) y piridazin-4-amina (56 mg, 0,59 mmol) en THF (3 ml) se le añadió DCC (152 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar 32C en forma de un sólido de color amarillo (137 mg, rendimiento 58 %).

25 **Síntesis del Compuesto 32D.** La hidrólisis de 32C se completó siguiendo el procedimiento descrito en la última etapa del Esquema 5.

30 **Esquema 33: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 33C**



35 **Procedimiento representativo para el Esquema 33: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (33C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo)**

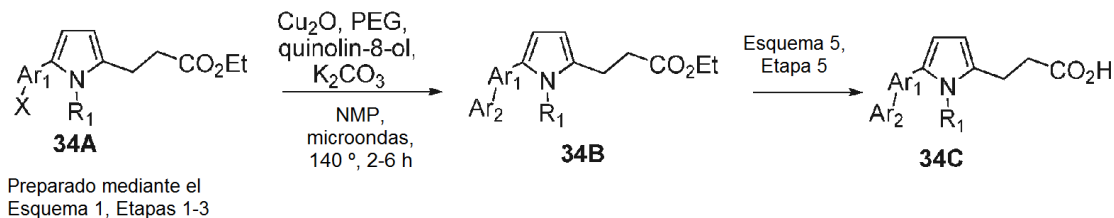
40 **Síntesis de 33A, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro.** Se preparó siguiendo el esquema 1 hasta 1C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro-2-hidroxifenilo.

45 **Síntesis de 33B, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo.** 33A (300 mg, 0,704 mmol) se disolvió en acetona. Se añadieron carbonato potásico (146 mg, 1,056 mmol) y yoduro de metilo (299 mg, 2,112 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la TLC indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se filtró, se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **33B (R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo)** en forma de un aceite de color amarillo (295 mg, rendimiento 95 %).

Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (33C, R1 =4-carbamoil-2-metilfenilo, R2 = 4-cloro, R3 = metilo). La hidrólisis se completó siguiendo la etapa final del

Esquema 5.

Esquema 34: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 34C



5

Procedimiento representativo para el Esquema 34: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (34C, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo).

10

Síntesis de 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (34A, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo, Ar1-X = 4-bromofenilo). Preparado mediante el Esquema 1 a través de la etapa 1C.

15

Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (34B, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo). A una mezcla de 34A (Ar2 = 4-bromofenilo) (455 mg, 1,0 mmol) y 2-ciclopropil-1H-imidazol (véase Método 14 para síntesis) (324 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv.) en NMP (4 ml) se le añadieron 8-hidroxiquinolina (22 mg, 0,15 mmol, 0,15 equiv.), Cu₂O (282 mg, 0,1 mmol) y K₂CO₃ (166 mg, 1,2 mmol) y PEG-2000 (50 mg). La mezcla resultante en una atmósfera de N₂ se irradió en microondas a 128 °C durante 6,0 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró y la capa acuosa resultante se extrajo con EA (30 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:15) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, rendimiento 39 %).

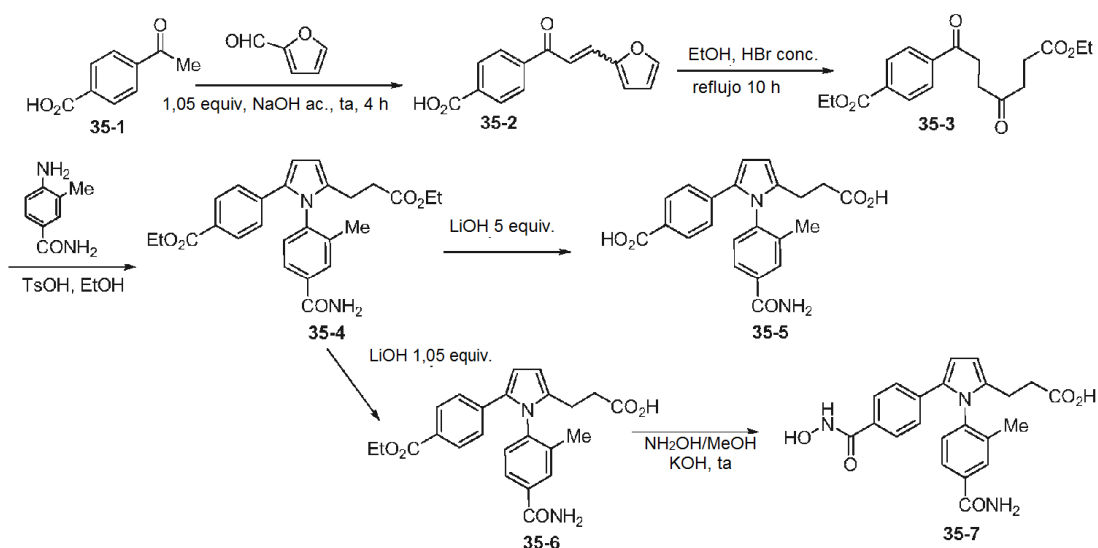
20

25

Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (34C, Ar1-X = 4-bromofenilo, Ar2 es 2-ciclopropil-1H-imidazol-1-ilo, R1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo). La hidrólisis se completó siguiendo la etapa final del Esquema 5 para dar el compuesto del título.

30

Esquema 35: Preparación de ácido 4-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-il)benzoico (35-6) y ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(hidroxicarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (35-8)



35

Síntesis del Compuesto 35-2. A una solución de NaOH (5,10 g, 127,6 mmol) en agua (300 ml) se le añadió 35-1 (20,0 g, 121,6 mmol). Después haber disuelto el sólido de 35-1, se añadió 2-furaldehído (11,72 g, 121,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml x 2), se suspendió en agua (120 ml) y se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico al 10 %, se extrajo con EA (160 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 35-2 en forma

de un sólido de color amarillo (21,65 g, rendimiento 73 %).

Síntesis del Compuesto 35-3. A una solución del compuesto **35-2** (11,40 g, 47,1 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió HBr conc. (30 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 h. Etanol se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar **35-3** en forma de un sólido de color amarillo (1,40 g, rendimiento 20 %).

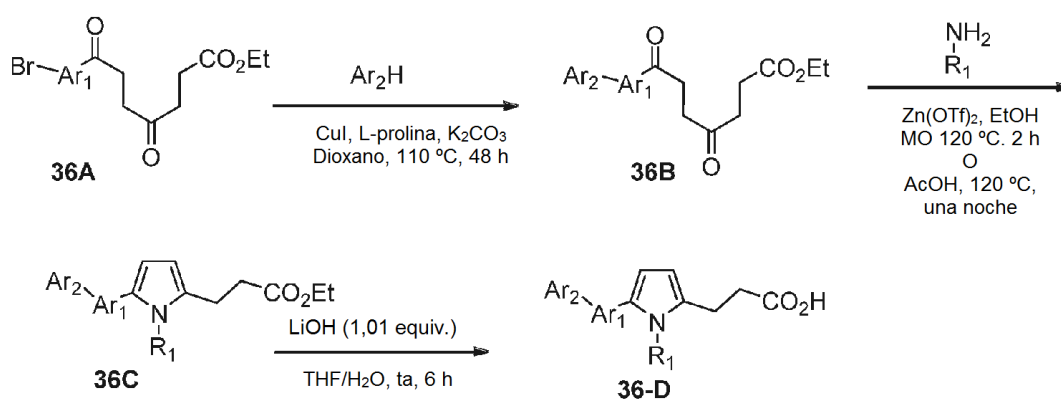
Síntesis del Compuesto 35-4. A una solución del compuesto **B35-3** (1,845 g, 5,52 mmol) en etanol anhidro (20 ml) se le añadieron 4-amino-3-metilbenzamida (0,91 g, 6,06 mmol) y TsOH (211 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Los análisis de TLC y CL-EM mostraron que la reacción estaba completa. Se evaporó etanol al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 8:1) para proporcionar **35-4** en forma de un sólido de color amarillo (1,69 g, rendimiento 70 %).

Síntesis de ácido 4-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-il)benzoico (Compuesto 35-5). A una mezcla del compuesto **B30-4** (140 mg, 0,31 mmol) en THF/H₂O/MeOH (5 ml, v/v = 2/2/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (65 mg, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó THF al vacío. El residuo se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación y se purificó por HPLC prep. para proporcionar **35-5** en forma de un polvo de color blanco (70 mg, rendimiento 56 %).

Síntesis del Compuesto 35-6. A la mezcla del compuesto **35-5** (500 mg, 1,12 mmol) en THF/H₂O/MeOH (10 ml, v/v/v = 5/4/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (49 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó THF al vacío. El residuo se acidificó a pH=4 con ácido clorhídrico al 5 %, se filtró y se secó al vacío para proporcionar **35-6** en forma de un sólido de color blanco (469 mg, rendimiento 100 %).

Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(hidroxicarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (Compuesto 35-7). A una mezcla del compuesto **35-6** (469 mg, 1,12 mmol) en una solución 1 M de hidroxilamonio metanol (11,2 ml, 11,2 mmol) se le añadió hidróxido potásico (150 mg, 2,23 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h y se concentró. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó a pH=4 con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado resultante se aisló mediante centrifugación y se purificó por HPLC prep. para proporcionar **35-7** en forma de un polvo de color blanco (130 mg, rendimiento 29 %).

Esquema 36: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 36D



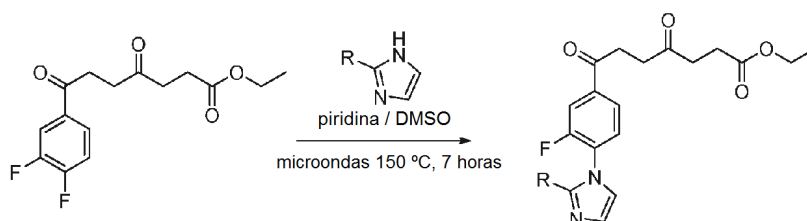
Procedimiento representativo para el Esquema 36: ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.

Síntesis de 4,7-dioxo-7-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)heptanoato de etilo. A una mezcla de 7-(4-bromofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo ((36A, donde Ar1-Br = 4-bromofenilo, véase también compuesto 5B, Esquema 5) (1,50 g, 4,4 mmol) y oxazolidin-2-ona (575 mg, 6,6 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron L-prolina (50 mg, 0,44 mmol), CuI (42 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (1,22 g, 8,8 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 48 h y después se evaporó. El residuo se diluyó con EA/agua (40 ml/40 ml). La mezcla se filtró y la capa acuosa resultante se extrajo con EA (30 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de DCM puro a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (158 mg, rendimiento 10 %).

Síntesis de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo. A una solución de 4,7-dioxo-7-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)heptanoato de etilo (158 mg, 0,43 mmol) y 4-amino-3-metilbenzamida (130 mg, 0,68 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió Zn(OTf)₂ (313 mg, 0,86 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en microondas durante 2 h. Después de la evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, rendimiento 39 %).

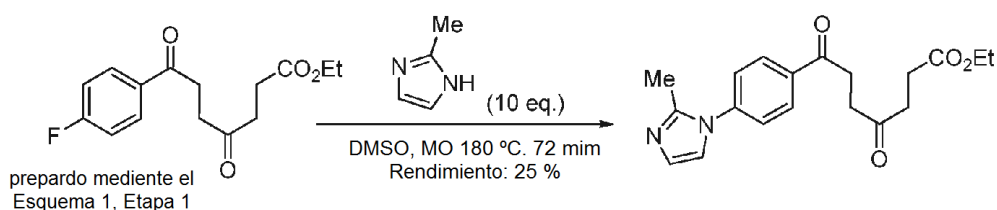
Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico. A una solución de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (67 mg, 0,15 mmol) en THF/H₂O (1 ml, v/v = 1/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporó THF al vacío. El residuo se acidificó a pH=5 con ácido clorhídrico al 5 %, se concentró y se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (24 mg, rendimiento 39 %).

Esquema 36A: Método alternativo para preparar el Compuesto 36B- intermedios tipo (Esquema 36 anterior).



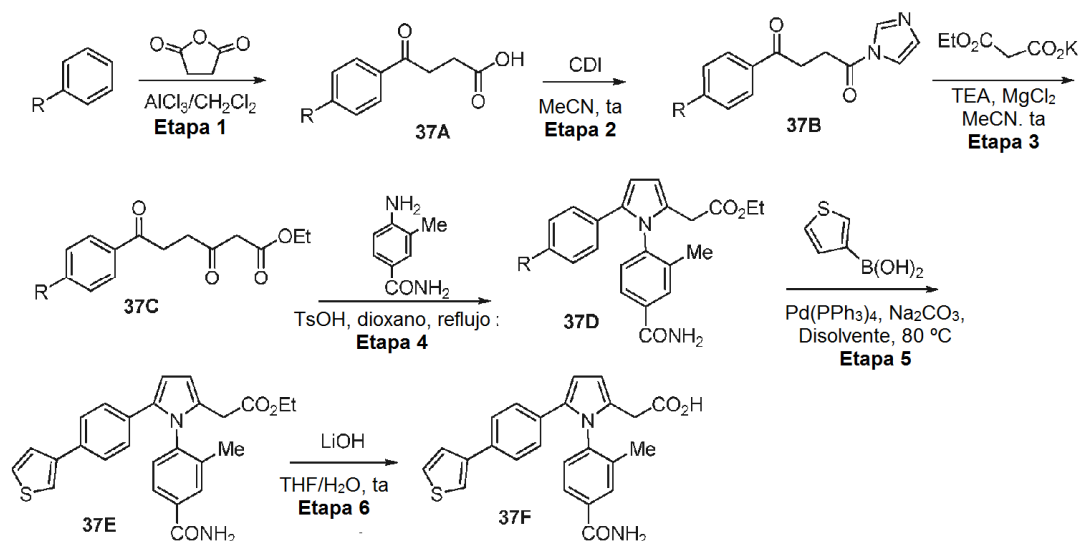
Procedimiento representativo para el Esquema 36A: Síntesis de 7-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (R= H). Se trató 7-(3,4-difluorofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (351 mg) con imidazol (241 mg) y piridina (395 mg) en DMSO (3 ml) a 150 °C durante 7 h con un calentamiento de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua (12 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). Después de la retirada de los disolventes, la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar el producto deseado, 7-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo, (279 mg, 68 %) en forma de sólidos de color pardo claro.

Esquema 36B: Otro método alternativo para preparar el Compuesto 36B - intermedios tipo (Esquema 36 anterior).



Procedimiento representativo para el Esquema 36B: Síntesis de 7-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo. Se recogieron 7-(4-fluorofenil)-4,7-dioxoheptanoato de etilo (2,00 g, 7,1 mmol) y 2-metil-1H-imidazol (7,0 g, 86 mmol) en DMSO (4 ml). La mezcla se calentó a 180 °C en microondas durante 72 min. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de DCM a DCM:MeOH = 25:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (660 mg, rendimiento 25 %).

Esquema 37: Preparación de ácido 2-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiofen-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)acético



5

Etapa 1: Síntesis de ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoico (37A, R = Br). Se suspendió tricloruro de aluminio anhidro (29,1 g, 218 mmol) en diclorometano (120 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente bromobenceno (35,1 g, 224 mmol). Cuando se completó la adición, se añadió en diez porciones cuidadosamente anhídrido succínico (10,0 g, 100 mmol). Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa, se añadió gota a gota HCl 6 N (50 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua destilada (10 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar 37A, R = Br en forma de un sólido de color blanco (22 g, rendimiento 82 %).

10

Etapa 2 y 3: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-(1H-imidazol-1-il)butano-1,4-diona (37C, R = Br). A una solución de 37A, R = Br (5,00 g, 18,6 mmol) en MeCN anhidro (50 ml) se le añadió CDI (3,91 g, 24,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se volvió de color rojo para dar 37B, R = Br, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. A una suspensión de 3-etoxi-3-oxopropanoato potásico (6,32 g, 37,2 mmol) en MeCN anhidro (200 ml) se le añadió gradualmente TEA (5,63 g, 55,8 mmol) y dicloruro de magnesio anhidro (5,3 g, 55,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a lo que se añadió en porciones la solución de 37B, R = Br. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (250 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (30 ml), se secaron Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 3 : 1) para proporcionar 6-(4-bromofenil)-3,6-dioxohexanoato de etilo (37C, R = Br) en forma de un sólido de color pardo (5,3 g, rendimiento 88 %).

15

20

Etapa 4: Síntesis de 2-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (37D, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo). 37C, R = Br se cicló siguiendo la etapa 3 del Esquema 1 con 4-amino-3-metilbenzamida con un disolvente diferente, dioxano.

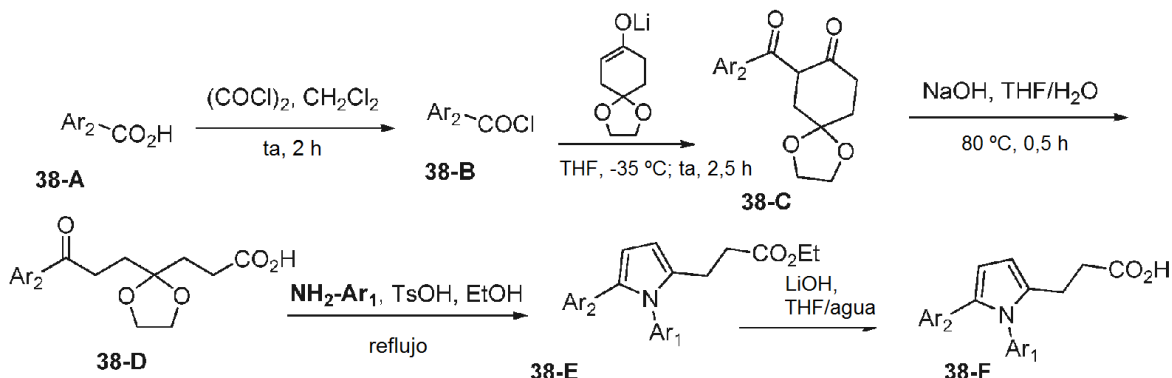
25

Etapa 5: Síntesis de 2-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiofen-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (37E, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo). El acoplamiento con 37D, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo y ácido tiofen-3-ilborónico se realizó en las condiciones descritas en el Esquema 6, etapa 6 para dar 37E, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo.

30

Etapa 6: Síntesis de ácido 2-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiofen-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)acético (37F, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo). La hidrólisis de 37E se realizó siguiendo la etapa final del Esquema 5 para dar el compuesto deseado, 37F, R = Br, Ar1 = 4-carbamoil-2-metilfenilo.

Esquema 38: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 38F



5 **Procedimiento representativo para el Esquema 38: Síntesis de ácido 3-(5-(5-bromofuran-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.**

10 **Síntesis de cloruro de 5-bromofuran-2-carbonilo.** A 0 °C, a una solución agitada de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (3,00 g, 15,7 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (4,50 ml, 47,1 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los análisis de TLC y CL-EM no mostraron ningún material de partida. El material volátil se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo residual se usó sin purificación adicional (3,20 g, cuant.)

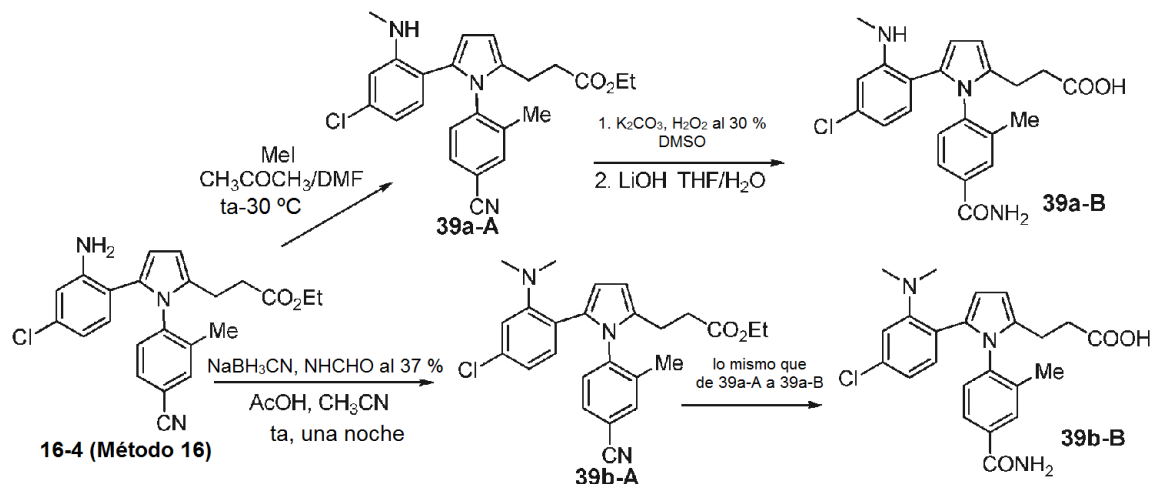
15 **Síntesis de 7-(5-bromofuran-2-carbonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona.** En una atmósfera de N₂ a aproximadamente -35 °C, a una solución agitada de 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetil (2,57 g, 16,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de LHMDS (20 % en THF, 18 ml, 18,8 mmol) durante aproximadamente 1 h. Después de agitar durante 1 h más, la solución resultante se añadió gota a gota a la solución de cloruro de 5-bromofuran-2-carbonilo (3,20 g, 15,7 mmol) en THF (30 ml) a aproximadamente -35 °C durante aproximadamente 0,5 h y después se agitó sin refrigeración durante aproximadamente 1 h. Se añadió una solución de NaOH (2,51 g en 20 300 ml de agua, 62,8 mmol) a la solución anterior y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h más. El material volátil se retiró a presión reducida y después la fase acuosa se acidificó con HCl 6 N a pH=5 a 0 - 10 °C y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron al vacío y después se recrystalizaron en etanol para dar 7-(5-bromofuran-2-carbonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona en forma de un sólido de color amarillo (2,02 g, 36 %), que se usó sin purificación adicional.

25 **Síntesis de ácido 3-(2-(3-(5-bromofuran-2-il)-3-oxopropil)-1,3-dioxolan-2-il)propanoico.** Se recogieron 7-(5-bromofuran-2-carbonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona. (2,00 g, 5,78 mmol), 4-amino-3-metilbenzamida (1,04 mg, 6,90 mmol) y TsOH (100 mg, 0,578 mmol) en EtOH (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 61 h. Después de la evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA:PE = 1:1) para proporcionar ácido 3-(2-(3-(5-bromofuran-2-il)-3-oxopropil)-1,3-dioxolan-2-il)propanoico en forma de un sólido de color amarillo (760 mg, rendimiento: 30 %).

35 **Síntesis de ácido 3-(5-(5-bromofuran-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.** A una solución de ácido 3-(2-(3-(5-bromofuran-2-il)-3-oxopropil)-1,3-dioxolan-2-il)propanoico (100 mg, 0,224 mmol) en THF/H₂O (v/v=2/1, 1,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (19 mg, 0,449 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se retiró THF a presión reducida y la solución acuosa resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido 3-(5-(5-bromofuran-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico en forma de un sólido de color gris (45 mg, rendimiento: 48 %).

40

Esquema 39: Preparación de ácido y 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico



5

Síntesis de 39a-A. A una mezcla de **16-4** (Método 16) (200 mg, 0,419 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió MeI (118 mg, 0,838 mmol). Se añadió DMF (5 ml) después de agitar a ta durante una noche. La mezcla se calentó a 30 °C durante una noche. La solución se concentró y se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). La fase orgánica se separó y se secó, se purificó con TLC prep. (PE : EA = 1 : 1) para proporcionar **39a-A** en forma de un aceite de color amarillo (104 mg, 51 %).

10

Síntesis de 39a-B. Se siguió el procedimiento descrito en las últimas dos etapas del Esquema 6 (etapas 7 y 8), con una purificación del producto final por HPLC prep.

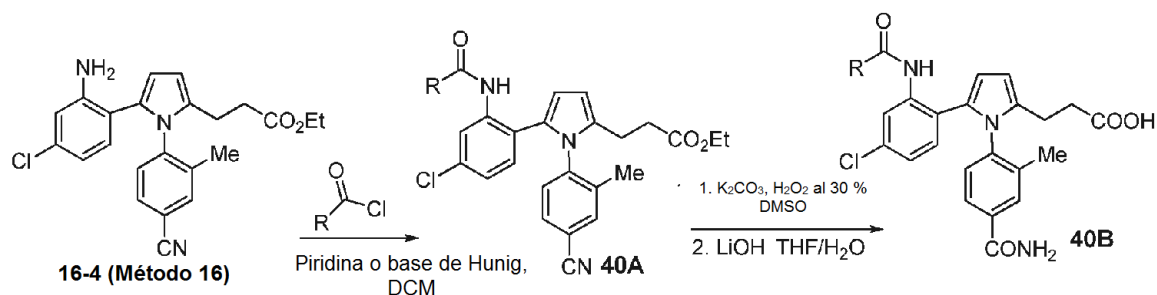
15

Síntesis de 39b-A. A una mezcla de **16-4** (Método 16) (200 mg, 0,419 mmol), NaBH₃CN (53 mg, 0,838 mmol), HCHO al 37 % (1,5 ml, 2,095 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadió AcOH (0,5 ml). Después de agitar a ta durante una noche, la solución se concentró y se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). La fase orgánica se separó y se secó, se purificó con TLC prep. (PE:EA = 1:1) para proporcionar **39b-A** en forma de un aceite de color amarillo (97 mg, 49 %).

20

Síntesis de 39b-B. Se siguió el procedimiento descrito en las últimas dos etapas del Esquema 6 (etapas 7 y 8), con una purificación del producto final por HPLC prep..

25 Esquema 40: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 40B

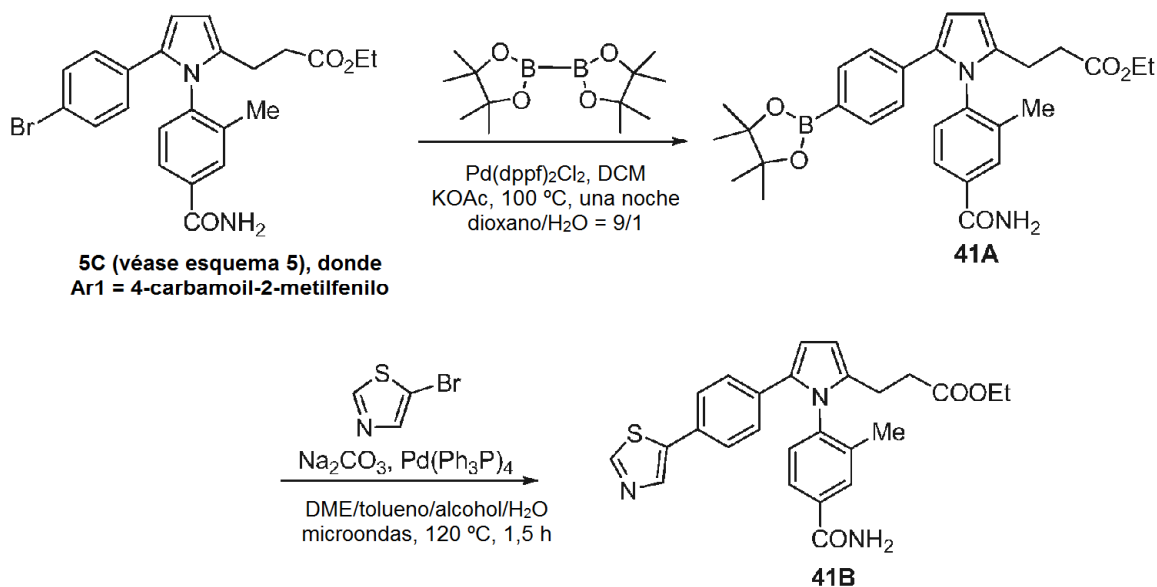


Síntesis de 40A: Véase método descrito en el Esquema 31.

30

Síntesis de 40B: Véase metodología descrita en las últimas etapas del Esquema 6 (etapas 7 y 8).

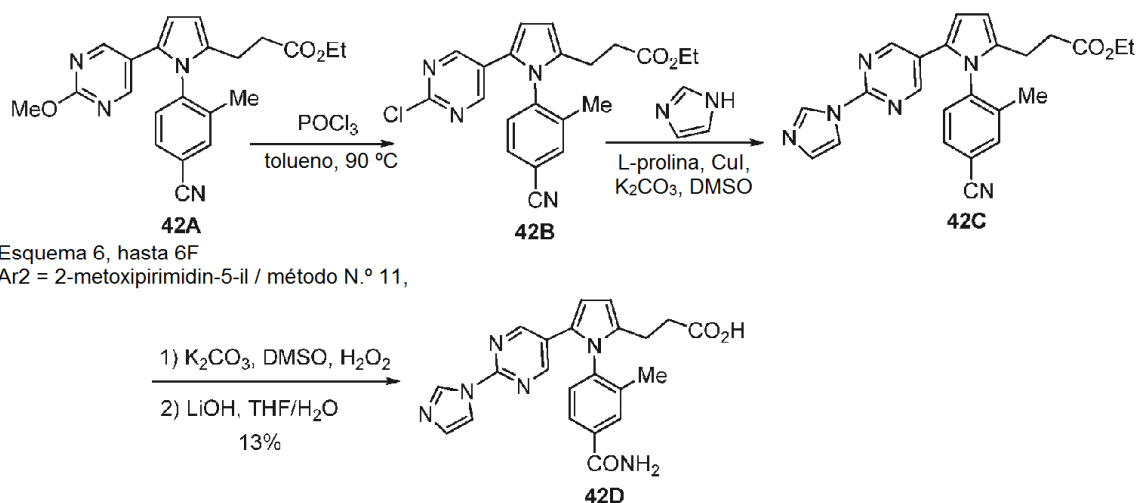
Esquema 41: Preparación de 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (41B)



5 **Compuesto 41A.** Una solución de **5C** (900 mg, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro (609 mg, 2,4 mmol), KOAc (344 mg, 4 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂DCM (326 mg, 0,4 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 9/1) se agitó a 100 °C durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Se añadió agua (6 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) para proporcionar **41A** en forma de un aceite de color amarillo (730 mg, 73 %).

15 **Compuesto 41B.** A una suspensión de **41A** (1,00 equivalente), 5-bromotiazol (0,92 equivalentes) y bicarbonato sódico (3,15 equivalentes) en disolventes (DME/H₂O/Tolueno/EtOH = 10/1/6/3, 4 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 equivalentes). La reacción se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 5 h. La TLC mostró que la reacción se completó. Se añadió agua (4 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:Me-OH = 15:1) para proporcionar **41B** en forma de un aceite incoloro.

20 **Esquema 42: Preparación de ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico**



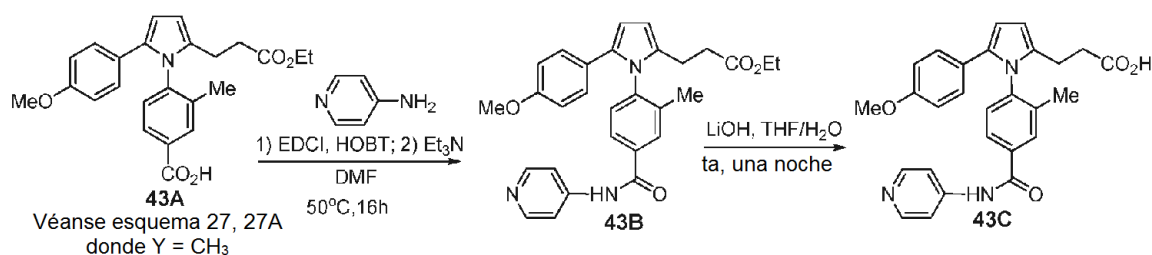
25 **Síntesis de 42A.** Siguiendo el esquema 6 hasta 6F, donde Ar2 = 2-metoxipirimidin-5-ilo, usando el intermedio de ácido borónico descrito en el Método 11.

Síntesis de 42B. A una solución de 42A (500 mg, 1,03 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió POCl_3 (0,3 ml, 6,0 mmol) a 0 °C y después se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo (20 ml). Se añadió Na_2CO_3 sat. para ajustar a pH=7 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para proporcionar **42B** en forma de un sólido de color amarillo (145 mg, 30 %).

Síntesis de 42C. Se siguió el procedimiento de acoplamiento descrito en el Esquema 5 con la conversión de 5C en 5D.

Síntesis de 42D. Se siguieron las dos etapas finales del Esquema 6, (6F a 6H) para dar del compuesto deseado, ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico.

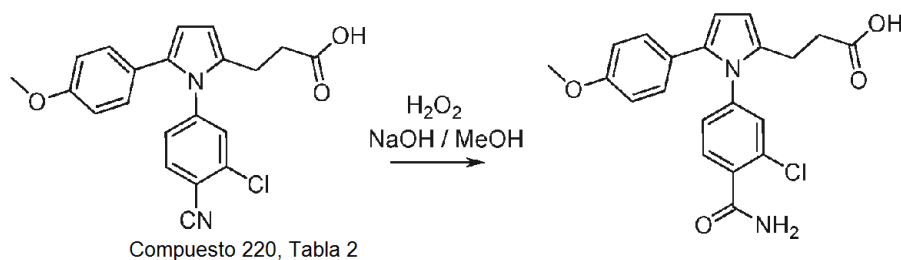
Esquema 43: Preparación de ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico



Síntesis del Compuesto 43B. **43A** (500 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DMF (7 ml). Se añadieron EDCI (592 mg, 1,85 mmol) y HOBT (250 mg, 1,85 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió piridin-4-amina (121 mg, 1,29 mmol). Después de agitación continua a 50 °C durante una noche, se añadió salmuera (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por TLC prep. (MeOH:diclorometano = 1:15) para proporcionar **43B** en forma de un sólido de color amarillo (243 mg, rendimiento 41 %).

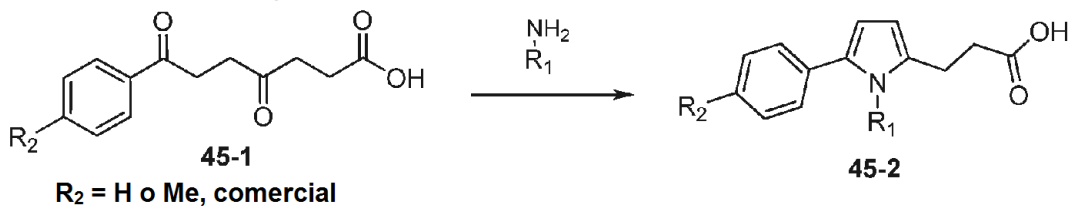
Síntesis del Compuesto 43C. La hidrólisis de **43B** se completó siguiendo el procedimiento descrito en la última etapa del Esquema 5.

Esquema 44: Preparación de ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico:



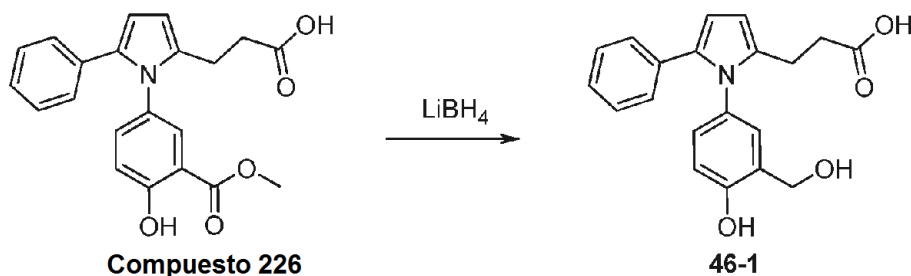
Un vial de 8 ml se cargó con una mezcla de H_2O_2 al 30 % (50 ul), NaOH 3 N (0,15 ml) y MeOH (0,125 ml). A esta mezcla se le añadió ácido 3-[1-(3-cloro-4-cianofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]propanoico (40 mg, 0,105 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 minutos, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH= 2, se agitó durante 10 minutos y se retiró por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para dar 30 mg de ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)- 1H-pirrol-2-il)propanoico, rendimiento del 73 %.

Esquema 45: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 45-2.



5 **Procedimiento representativo para el Esquema 45: Síntesis de ácido 3-(1-(4-acetilfenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico (45-2, R₂ = H, R₁ = 4-acetilfenilo).** A una mezcla de ácido 4,7-dioxo-7-fenil-heptanoico (150 mg 0,64 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se le añadió 4-amino-acetofenona (87 mg, 0,64 mmol). La reacción se ejecutó usando Microwave Biotage Initiator durante 1 hora a 150 °C. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar la mezcla en bruto, que se lavó con agua y se retiró por filtración. El sólido se trituró con éter/ metanol (98/2) para dar 150 mg de **ácido 3-(1-(4-acetil fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico (45-2, R₂ = H, R₁ = 4-acetilfenilo)**, rendimiento del 70 %.

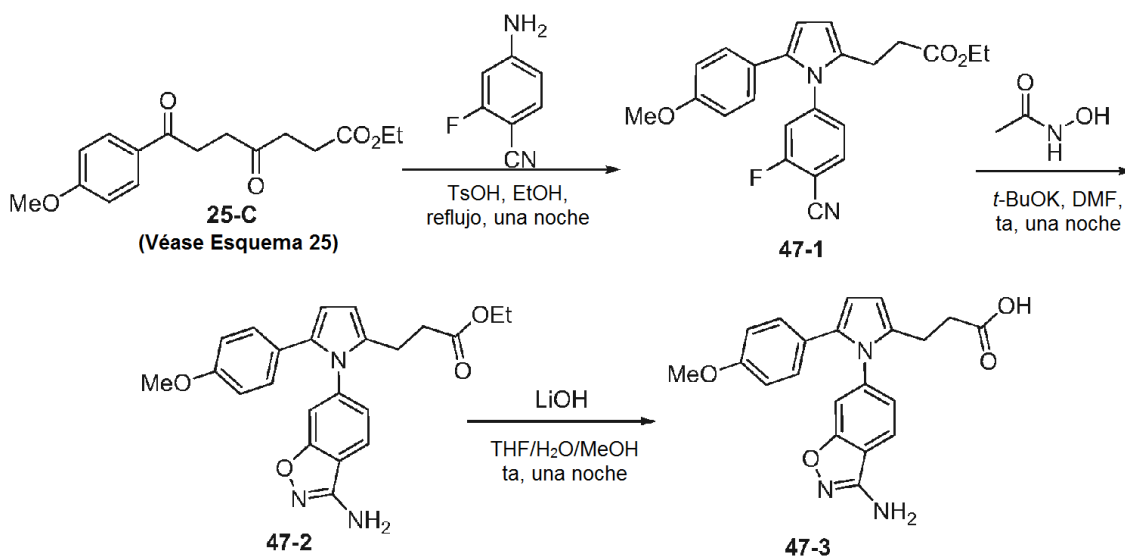
Esquema 46: Preparación de ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico



15 A una solución de ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico (40 mg, 0,109 mmol) en 2 ml de THF anhidro se le añadió LiBH₄ (2 M en THF, 0,14 ml, 2,5 equiv.) mediante una jeringa a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se inactivó con una sol. saturada de NH₄Cl, después se acidificó a pH = 2 usando una solución al 10 % de HCl. Esta se extrajo varias veces usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por TLC preparativa usando 1:1 de acetato de etilo/hexano. Se obtuvieron 18 mg de ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico, rendimiento del 47 %.

Esquema 47: Preparación de ácido 3-(1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico

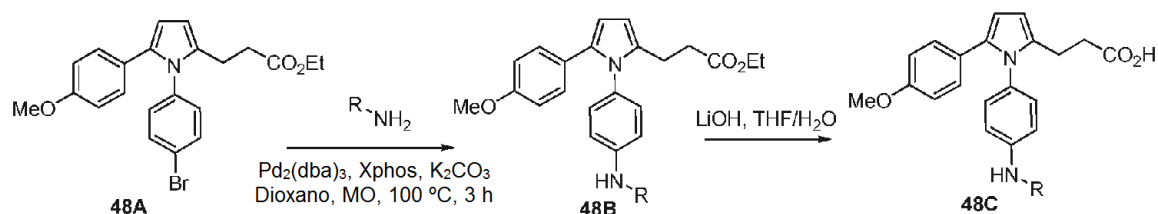
25



Síntesis de 3-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (47-1). Se siguió el procedimiento descrito en el Esquema 1, etapa 3.

- 5 **Síntesis de 3-(1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (47-2).** En 4 ml de DMF seca se disolvió ácido acetohidroxámico (57 mg, 0,765 mmol), seguido de *t*-butóxido potásico (86 mg, 0,765 mmol) a temperatura ambiente. Después de haber agitado esta mezcla durante 30 min, se añadió el compuesto 47-1 (200 mg, 0,510 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de salmuera (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:1) para proporcionar 47-2 en forma de un aceite de color amarillo (80 mg, 39 %).
- 10 **Síntesis de ácido 3-(1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (47-3).** Se siguió el procedimiento descrito en la última etapa del Esquema 25 para obtener el producto deseado, 47-3.

Esquema 48: Un esquema general para preparar inhibidores de GSNOR con estructura 48C.



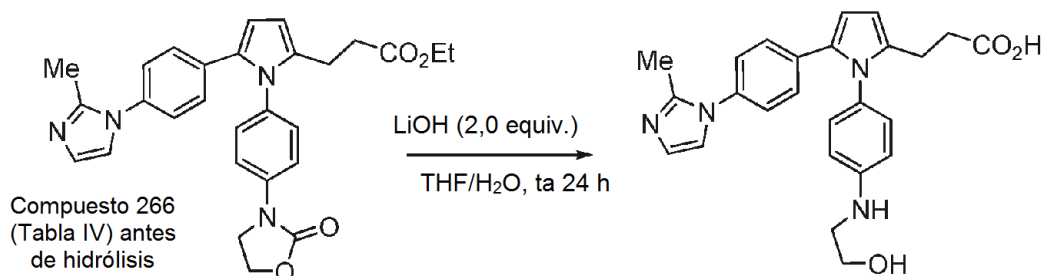
- 15 **Procedimiento representativo para el Esquema 48: Síntesis de ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (48-3, R₂ = H, R₁ = 4-acetilfenilo).**

- 20 **Síntesis de 3-(1-(4-bromofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (48A).** Se preparó mediante el Esquema 1, Etapa 1- Etapa 3, donde R₁ = 4-bromofenilo, R₂ = 4-metoxifenilo.

- 25 **Síntesis de 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (48B, R = piridin-3-ilo).** 48A (500 mg, 1,17 mmol), piridin-3-amina (121 mg, 1,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0,0600 mmol), XPhos (42 mg, 0,0870 mmol) y K₂CO₃ (485 mg, 3,50 mmol) se recogieron en dioxano (4 ml). Después de haberse desgasificado y cargado de nuevo con nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a 100 °C en microondas durante 3 h. Después de la evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:DCM = 1:10) para proporcionar 48B, R = piridin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo (344 mg, rendimiento: 44 %).

- 30 **Síntesis de ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico (48C, R = piridin-3-ilo).** Se siguió el procedimiento descrito en la etapa final del Esquema 5 para dar 48C, R = piridin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco (45 mg, rendimiento: 14 %).

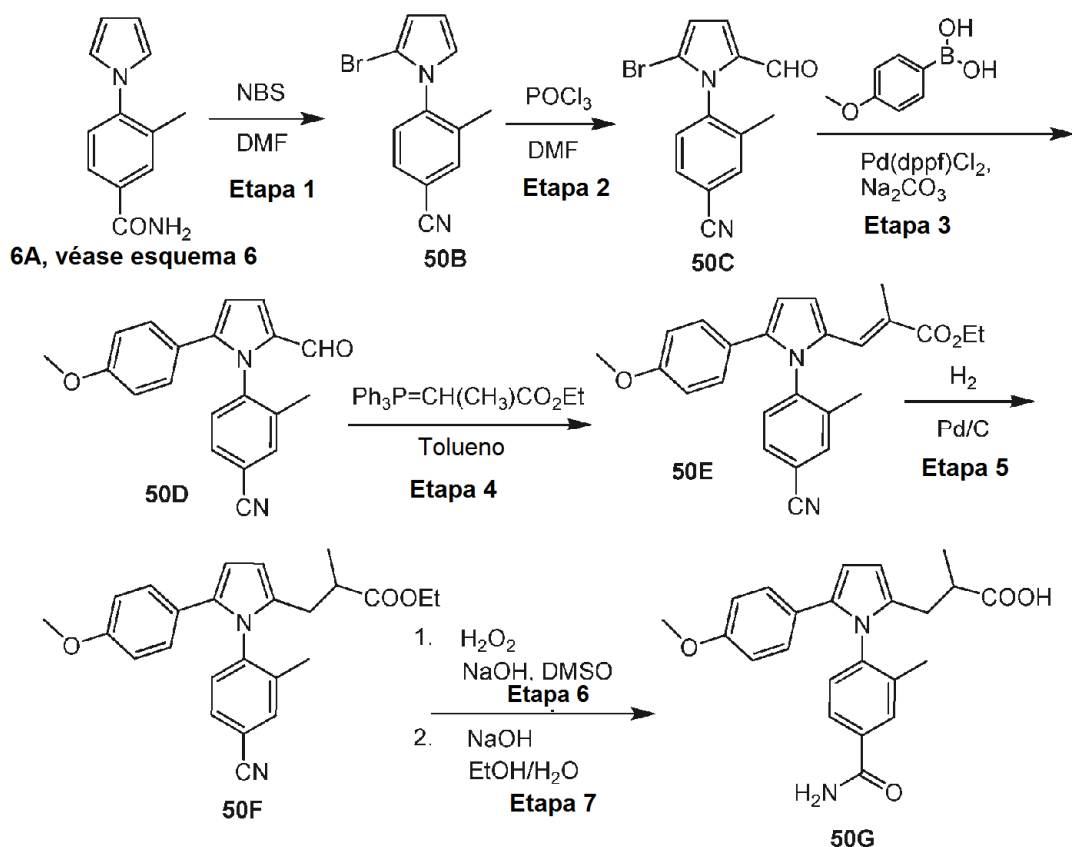
- 35 **Esquema 49: Síntesis de ácido 3-(1-(4-(2-hidroxiethylamino)fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico**



- 40 A una solución de 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo (véase compuesto 266, Tabla IV) (105 mg, 0,22 mmol) en THF/H₂O (1 ml, v/v = 1/1) se le añadieron 2 equivalentes de monohidrato de hidróxido de litio (19 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó THF al vacío. El residuo se acidificó a pH=5 con ácido clorhídrico al 5 %, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (68 mg, rendimiento 73 %).

45

Esquema 50: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilpropanoico

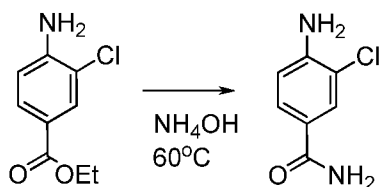


- 5 **Etapa 1: Síntesis de 4-(2-bromo-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (50B).** A una solución de 3-metil-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida (6A, véase primera etapa del Esquema 6 para síntesis) en DMF (5 ml) se le añadió en porciones N-bromosuccinimida (177 mg, 1 mmol) a 0 °C, después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 50B (100 mg, rendimiento 36 %).
- 10 **Etapa 2: Síntesis de 4-(2-bromo-5-formil-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (50C).** Se añadió DMF (0,1 ml) a oxicloruro de fósforo (0,5 ml, 5,2 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A 0 °C, se añadió una solución de del compuesto 50B (100 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 50C (60 mg, rendimiento 58 %).
- 15 **Etapa 3: Síntesis de 4-(2-formil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (50D).** Una mezcla del compuesto 50C (24 mg, 0,083 mmol), el compuesto ácido 4-metoxifenilborónico (15,2 mg, 0,1 mmol) y carbonato sódico (17,6 mg, 0,166 mmol) en una mezcla de DME (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se añadió [11'-bis(difenilfosino)-ferroceno] dicloropaldio (II) (96 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 10 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC preparativa para proporcionar el compuesto 50D (15 mg, 57 %).
- 20 **Etapa 4: Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrilato de (E)-etilo (50E).** Una mezcla del compuesto 50D (300 mg, 0,9 mmol) y Ph₃P=CH(CH₃)CO₂Et (360 mg, 0,99 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 120 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 15:1) para proporcionar 50E (220 mg, rendimiento del 61 %), que contenía un poco de Ph₃OP y se usó en la siguiente etapa directamente.
- 25 **Etapa 5: Síntesis de 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (50F).** Se convirtió 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilacrilato de (E)-etilo (50E) en el compuesto del título (50F) siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema 6, etapa 4.
- 30 **Etapa 6 y Etapa 7: Síntesis de ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilpropanoico (50G).**
- 35

metilpropanoico (50G). Se convirtió 3-(1-(4-ciano-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (50F) en el compuesto del título (50G) siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema 6, etapas 7 y 8.

- 5 **Los siguientes métodos describen la síntesis de intermedios / materiales de partida usados en los Esquemas descritos anteriormente:**

Método 1: Síntesis de 4-Amino-3-cloro-benzamida:

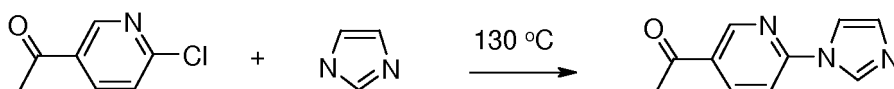


10

Un vial de 18 ml se cargó con éster etílico del ácido 4-Amino-3-cloro-benzoico (350 mg, 1,88 mmol) y 5 ml de NH_4OH al 30 %. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 días. La mezcla se enfrió y se concentró a la mitad. La suspensión se retiró por filtración, el sólido se lavó con agua y se secó para dar 200 mg de producto, rendimiento del 62,3 %.

15

Método 2: Síntesis de 1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-etanona

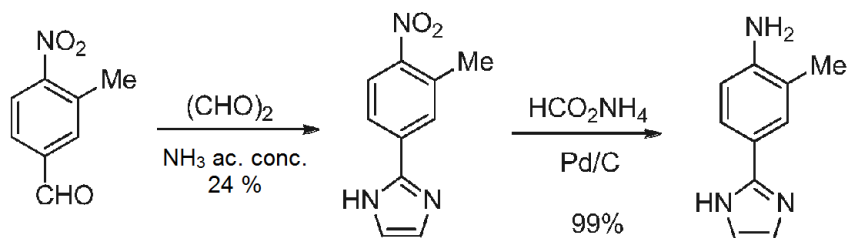


20

En un vial de 25 ml que contenía 1-(6-cloro-piridin-3-il)-etanona (1,5 g, 10 mmol) se añadió 1H-imidazol (3 g, 50 mmol) a ta. La mezcla se agitó a $120\text{-}130^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y se enfrió a ta. Los contenidos se vertieron en 150 ml de una solución de agua enfriada con hielo y se extrajeron con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró al vacío para producir el material en bruto, que se purificó mediante una columna para proporcionar la 1-(6-imidazol-1-il-piridin-3-il)-etanona deseada (1,25 g, 67 %).

25

Método 3: 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilnilina



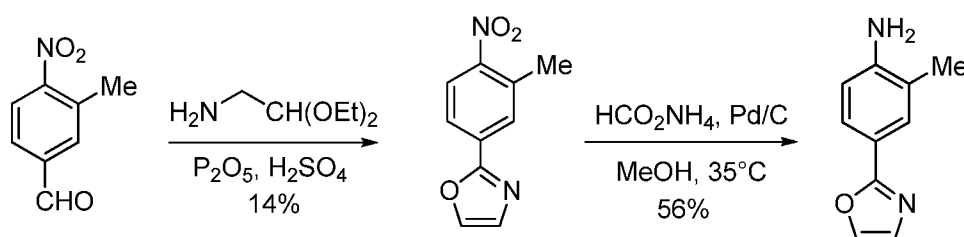
30

Etap 1: Síntesis de 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1H-imidazol. A una solución de 3-metil-4-nitrobenzaldehído (1,00 g, 6,06 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron NH_3 conc. (4 ml), MeOH (5 ml) y glioxal al 40 % (1,32 g, 9,09 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se aclaró con agua (100 ml) y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para proporcionar 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1H-imidazol en forma de un sólido de color pardo (295 mg, 24 %).

35

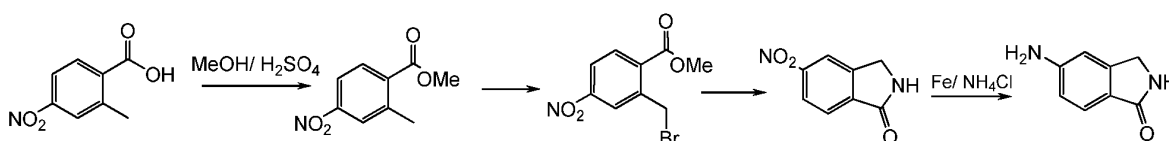
Etap 2: Síntesis de 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilnilina. A una mezcla de 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1H-imidazol (1,17 g, 5,76 mmol) y Pd al 10 %/C (0,8 g) en EtOH (5 ml) se le añadió gota a gota HCO_2NH_4 [3,63 g, 57,64 mmol, disolviendo en MeOH (50 ml)]. Después de 1 h, la TLC mostró que la reacción estaba completa. Se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilnilina en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 99 %).

40

Método 4: 2-metil-4-(oxazol-2-il)anilina

5 **Etapa 1: Síntesis de 2-(3-metil-4-nitrofenil)oxazol.** Una mezcla de 3-metil-4-nitrobenzaldehído (500 mg) y dietilaminoacetal (404 mg, 3,03 mmol) se calentó a 115 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió en una porción H₂SO₄ conc. (4,2 ml) y la mezcla de P₂O₅ (1,44 g, 10,15 mmol) y H₂SO₄ (0,5 ml) se añadió gota a gota en 5 min. La mezcla resultante se calentó a 180 °C durante 20 min y después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml), que se neutralizó con amoníaco. Un precipitado se filtró y se purificó por
10 TLC prep. (PE:EA = 4:1) para proporcionar 2-(3-metil-4-nitrofenil)oxazol en forma de un sólido de color blanco (91 mg, 14 %).

Etapa 2: Síntesis de 2-metil-4-(oxazol-2-il)anilina. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-(3-metil-4-nitrofenil)oxazol (50 mg, 0,25 mmol), HCOONH₄ (32 mg, 5,90 mmol) y Pd/C (10 %, 13 mg) en metanol (5 ml). Después de haberse agitado a 35 °C durante 6 h, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por TLC prep. (DCM) para proporcionar 2-metil-4-(oxazol-2-il)anilina en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 56 %).

Método 5: 5-Amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

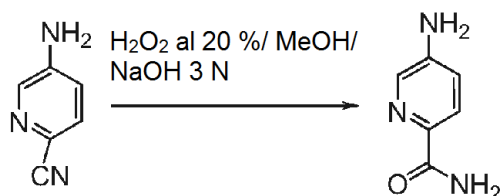
20 **Etapa 1: Síntesis de éster metílico del ácido 2-metil-4-nitro-benzoico.** A una solución de ácido 2-metil-4-nitro-benzoico (3 g, 16,56 mmol) en 30 ml de metanol se le añadió lentamente a 0 °C ácido sulfúrico (95-98 %, 10 ml) durante ½ h. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió, un sólido precipitó, después la mezcla se concentró, se diluyó con 50 ml de agua, se agitó durante 10 minutos, se retiró por
25 filtración, el sólido se lavó con agua, se secó para proporcionar 3,08 g de un sólido de color pardo, rendimiento del 95,3 %, puro según RMN H.

Etapa 2: Síntesis de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-nitro-benzoico. A una solución de éster metílico del ácido 2-metil-4-nitro-benzoico (3,08 g, 15,79 mmol) en 125 ml tetracloruro de carbono se le añadieron NBS (3,1 g, 17,38 mmol) y AIBN (390 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a la luz durante 22
30 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a la mitad, se retiró por filtración, el sólido se lavó con 25 ml tetracloruro de carbono. El filtrado se concentró para dar 4 g de producto en bruto, que contenía aproximadamente el 20 % de material de partida sin reaccionar. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

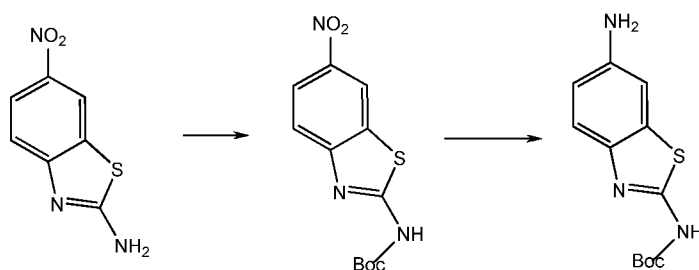
Etapa 3: Síntesis de 5-Nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. El material en bruto de la etapa anterior (4 g) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml, después se añadió una solución de NH₃ 7 N en MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante una noche. La mezcla se concentró hasta un residuo sólido, después se trituró con 75 ml de acetato de etilo. La suspensión se retiró por filtración, el sólido se secó para dar 1,8 g de producto, puro según RMN H, rendimiento del 64 % en 2 etapas.

Etapa 4: Síntesis de 5-Amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. A una suspensión de Fe (1,1 g, 19,6 mmol), NH₄Cl (1,5 g, 28 mmol) en una mezcla de etanol/agua (30 ml/7 ml) a 80 °C se le añadió una mezcla de 5-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1 g, 5,6 mmol) en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se retiró por filtración, el sólido se lavó con 50 ml de etanol. El filtrado se concentró, se recogió en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar aproximadamente 900 mg de producto en bruto. La trituración con metil *t*-butiléter dio 400 mg de producto puro, rendimiento del 48 %.

45

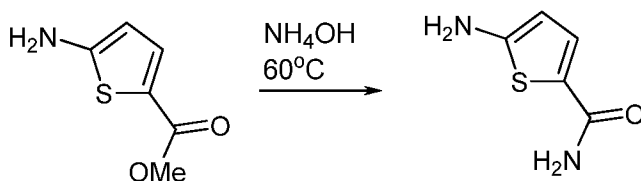
Método 6: Amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico:

5 Un vial de 18 ml se cargó con una mezcla de H₂O₂ al 30 % (1 ml), NaOH 3 N (3 ml) y MeOH (2,5 ml). A esta mezcla se le añadió 5-amino-piridin-2-carbonitrilo (450 mg, 3,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 minutos, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se diluyó con agua y se filtró; el sólido se lavó con agua y se secó para dar 480 mg de producto, rendimiento del 92 %.

10 Método 7: Éster terc-butílico del ácido 6-amino-benzotiazol-2-il)-carbámico:

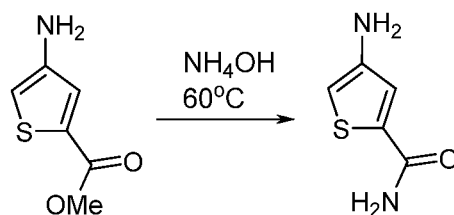
15 **Etapa 1: Síntesis de éster terc-butílico del ácido 6-nitro-benzotiazol-2-il)-carbámico.** Un MFR de 100 ml se cargó con 2-amino-6-nitrobenzotiazol (3 g, 15,36 mmol) y 45 ml de DMF. A esta solución se le añadieron DMAP (936 mg, 7,68 mmol) y BOC anhídrido (5 g, 23 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se formó un sólido voluminoso. La suspensión se retiró por filtración, el sólido se lavó con agua y se secó para dar 2,5 g de producto. El filtrado se concentró a la mitad, se diluyó con MeOH. Precipitó más cantidad de sólido. La suspensión se retiró por filtración, el sólido se lavó con agua y se secó para dar 1 g de producto, un total de 3,5 g, rendimiento del 87,5 %.

20 **Etapa 2: Síntesis de éster terc-butílico del ácido 6-amino-benzotiazol-2-il)-carbámico.** Un MFR de 250 ml se cargó con éster terc-butílico del ácido 6-nitro-benzotiazol-2-il)-carbámico (1,2 g, 4 mmol) y 20 ml de THF. A esta solución se le añadió Pd al 10 %/C (400 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0,21 - 0,28 MPa (30- 40 psi) durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se diluyó con 50 ml de THF, se retiró por filtración a través de una capa de celite, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar 600 mg de producto, rendimiento del 60 %.

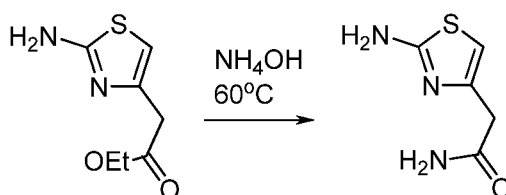
Método 8: Amida del ácido 5-amino-tiofeno-2-carboxílico

30 Un vial de 18 ml se cargó con éster metílico del ácido 5-amino-tiofeno-2-carboxílico (250 mg, 1,59 mmol) y 5 ml de NH₄OH al 30 %. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró para dar 200 mg de producto en bruto, rendimiento del 47,4 %.

35

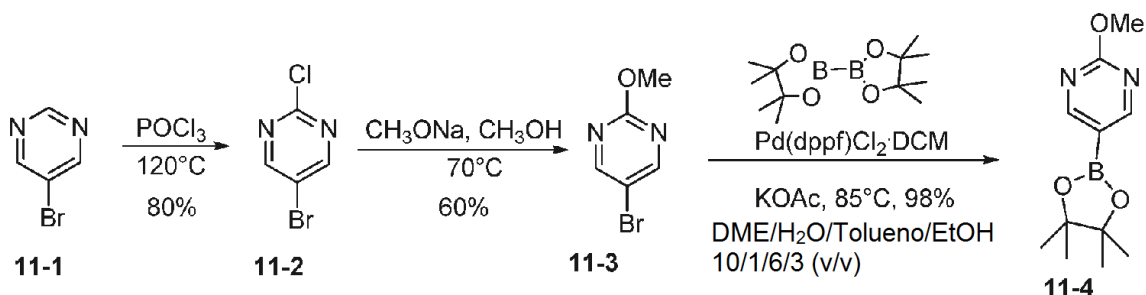
Método 9: Amida del ácido 4-amino-tiofeno-2-carboxílico

5 Se siguió el mismo procedimiento que se ha descrito en el Método 8.

Método 10: Síntesis de 2-(2-Amino-tiazol-4-il)-acetamida

10 Un vial de 18 ml se cargó con éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (500 mg, 2,68 mmol) y 5 ml de NH_4OH al 30 %. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 días. La mezcla se enfrió y se concentró a la mitad. La suspensión se retiró por filtración, el sólido se lavó con agua y se secó para dar 200 mg de producto, rendimiento del 47,4 %.

15

Método 11: Síntesis de 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

20 **Síntesis del Compuesto 11-2.** El compuesto 11-1 (5,0 g, 2,86 mmol) se añadió en porciones a POCl_3 (15 ml) a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua enfriada con hielo (100 ml). Se añadió Na_2CO_3 sat. para ajustar a $\text{pH}=7$ y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 11-2, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (4,50 g, 80 %).

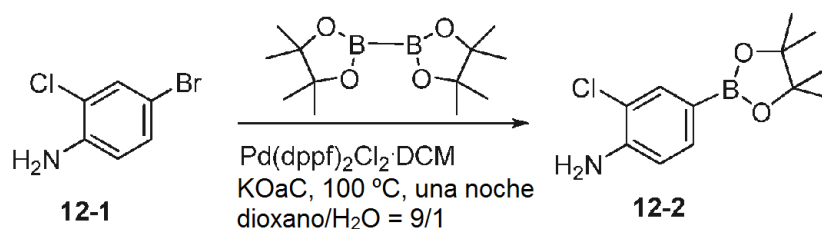
25

Síntesis del Compuesto 11-3. A una solución de 11-2 (2,0 g, 10 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió CH_3ONa (2,16 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante una noche. El metanol se evaporó al vacío. Se añadió agua (10 ml) cuidadosamente al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 11-3 en forma de un sólido de color amarillo (1,17 g, 60 %).

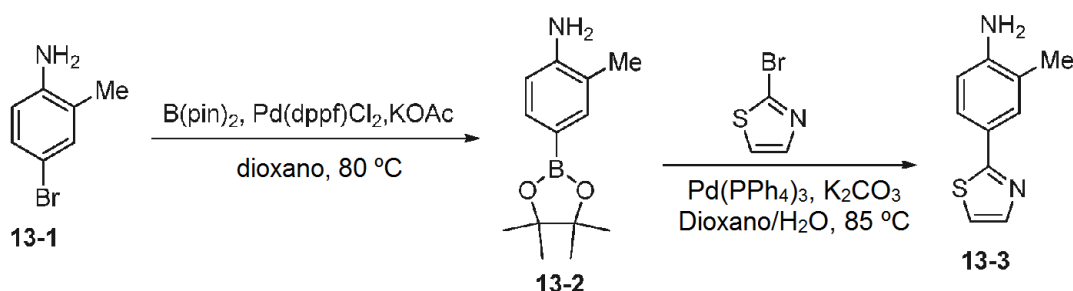
30

Síntesis del Compuesto 11-4. A una solución de 11-3 (800 mg, 4,26 mmol) y acetato potásico (1,25 g, 12,77 mmol) en un disolvente ($\text{DME}/\text{H}_2\text{O}/\text{Toluene}/\text{EtOH} = 10/1/6/3$, 7 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (700 mg, 0,85 mmol) y Bis(pinacolato)diboro (2,44 g, 9,6 mmol). Después de haber desgasificado y cargado de nuevo con nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{PE}:\text{EA} = 5:1$) para proporcionar 11-4 en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 98 %).

35

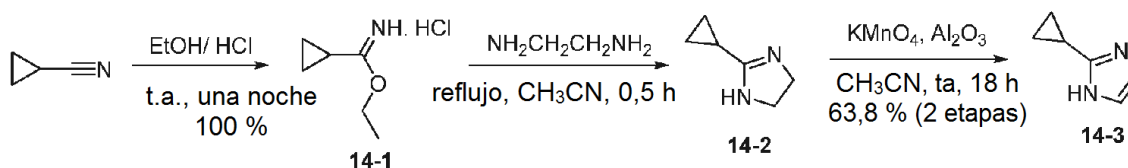
Método 12: Síntesis de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

- 5 **Compuesto 12-2.** Una solución de 12-1 (12,3 g, 0,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,3 g, 0,072 mol), KOAc (11,75 g, 0,12 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂·DCM (2,0 g, 2,45 mmol) en dioxano/H₂O (v/v = 9/1, 100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar 12-2 en forma de un sólido de color amarillo (9,1 g, 60 %).

Método 13: Síntesis de 2-metil-4-(tiazol-2-il)anilina

- 15 **Compuesto 13-2.** A una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzenamina (500 mg, 2,69 mmol), KOAc (1,32 g, 13,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,05 mg, 8,0 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,134 mmol). Después de haberse desgasificado y recargado con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo a 85 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3).
- 20 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para proporcionar 13-2 en forma de un sólido de color blanco (485 mg, rendimiento 77 %).

- 25 **Compuesto 13-3.** A una mezcla de 13-2 (257 mg, 1,57 mmol), K₂CO₃ (653 mg, 4,7 mmol) y 2-bromotiazol (367 mg, 1,57 mmol) en el disolvente mixto (dioxano/H₂O = 2/1, 15 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (182 mg, 0,157 mmol). Después de haberse desgasificado y recargado con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo a 85 °C durante 11 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:Acetona = 10:1) para proporcionar 13-3 en forma de un aceite de color amarillo (229 mg, rendimiento 76 %).

Método 14: Síntesis de 2-ciclopropil-1H-imidazol

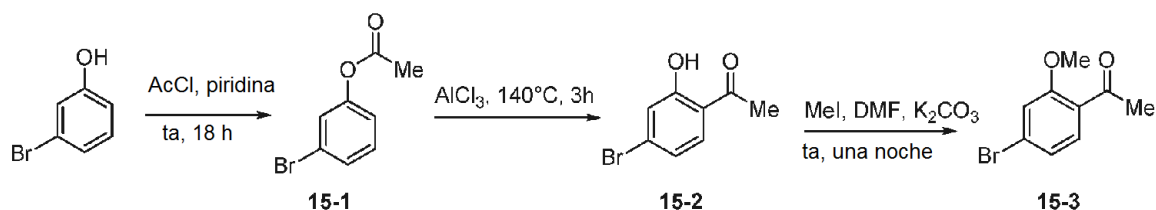
- 35 **Compuesto 14-1.** A una solución de ciclopropano carbonitrilo (2,68 g, 40 mmol) en 30 ml de HCl (4 N en dioxano) se le añadió etanol seco (1,84 g, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió PE (50 ml) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con PE (50 ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (5,98 g, rendimiento 100 %).

40

Compuesto 14-2. A una mezcla de **14-1** (2,50 g, 16,7 mmol, 1,0 equiv.) en CH₃CN (50 ml) se le añadió etano-1,2-diamina (1,2 g, 20,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar **14-2** (2,17 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Compuesto 14-3. A una mezcla de **14-2** (2,17 g, 16,7 mmol, 1,0 equiv.) en CH₃CN (50 ml) se le añadió KMnO₄ (1,58 g, 66,8 mmol, 4,0 equiv.) y gel de sílice (10,0 g, malla 200-300). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió metanol (aproximadamente 5 ml) a la solución. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **14-3** en forma de un sólido de color blanco. (1,15 g, rendimiento de dos etapas 64 %).

Método 15: Síntesis de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)etanona

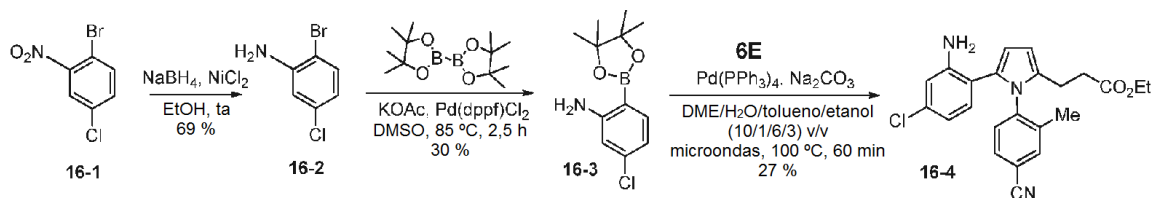


Compuesto 15-1. A una suspensión agitada de 3-bromofenol (50 g, 0,29 mol) en piridina (200 ml) y diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (25 ml, 0,35 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se evaporaron piridina y diclorometano al vacío. Se añadió agua (600 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico a pH 2. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=60:1) para proporcionar el compuesto **15-1** en forma de un líquido incoloro (46 g, 74 %).

Compuesto 15-2. Una suspensión agitada del compuesto **15-1** (46 g, 0,21 mol) y polvo de cloruro de aluminio anhidro (57 g, 0,42 mol) se calentó a 160 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo (200 g) y agua (800 ml), y se purificó con ácido clorhídrico a pH 7. La reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=60:1) para proporcionar el compuesto **15-2** en forma de un sólido de color verde claro (35,1 g, 76 %).

Compuesto 15-3. A una suspensión del compuesto **15-2** (25 g, 0,12 mol) y carbonato potásico (24 g, 0,18 mol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió MeI (22,6 ml, 0,23 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Después, se vertió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica fue (200 ml x3), y la fase orgánica se lavó cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto **15-3** en forma de un sólido incoloro (26,1 g, 98 %).

Método 16: Síntesis de 3-(5-(2-amino-4-clorofenil)-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo



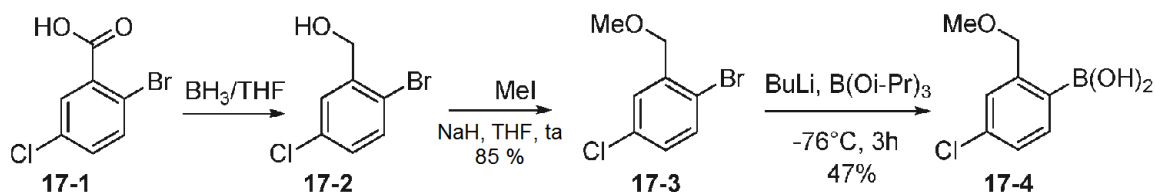
Compuesto 16-2. A una solución de **16-1** (6,50 g, 27,66 mmol) y NiCl₂ (7,80 g, 55,3 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió lentamente NaBH₄ (5,60 g, 138,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para proporcionar **16-2** en forma de un sólido oscuro (3,778 g, rendimiento 67 %).

Compuesto 16-3. Una solución de **16-2** (3,778 g, 18,43 mmol), Bis(pinacolato)diboro (8,5 g, 33,17 mmol), KOAc (3,2 g, 36,86 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂DCM (500 mg, 0,92 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó a 85 °C durante 2,5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para proporcionar **16-3** en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g,

rendimiento 100 %).

Compuesto 16-4. A una solución de **16-3** (7,0 g, 27,7 mmol), Na₂CO₃ (11,75 g, 110,8 mmol) y **6E** (3-(5-bromo-1-(4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo, véase Esquema 6 para síntesis) (10 g, 21,4 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (3,0 g, 8,31 mmol). Después de hacerse desgasificado y cargado de nuevo con nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para proporcionar **16-4** en forma de un sólido de color amarillo (3,10 g, rendimiento 27 %).

Método 17: Síntesis de ácido 4-cloro-2-(metoximetil)fenilborónico

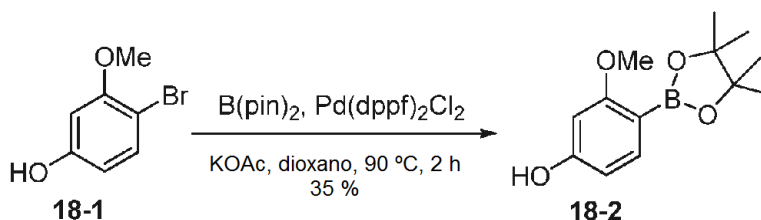


Compuesto 17-2. El compuesto **17-1** (5,0 g, 21,23 mmol) se añadió a BH₃/THF (1 M, 85 ml) en atmósfera de nitrógeno a 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con metanol (30 ml) a 0 °C y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se concentró de nuevo a sequedad. Esta operación se repitió dos veces para proporcionar **17-2** en forma de un sólido de color blanco (4,7 g, rendimiento cuantitativo).

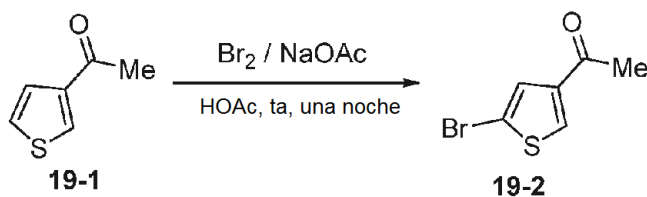
Compuesto 17-3. A una solución del compuesto **17-2** (8,0 g, 36,1 mmol) en THF (60 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,88 g, 46,9 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió yodometano (10,25 g, 72,2 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **17-3** en forma de un sólido de color blanco (7,23 g, rendimiento 85 %).

Compuesto 17-4. A una mezcla de **17-3** (3 g, 12,8 mmol) y borato de triisopropilo (3,5 ml, 15,4 mmol) en THF (30 ml) a -76 °C se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,1 ml, 12,8 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -69 °C. La reacción se maduró durante 20 min, se dejó calentar a -20 °C y se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M hasta pH=4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron para proporcionar **17-4** en forma de un sólido de color blanco pálido (1,2 g, 47 %).

Método 18: Síntesis de 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

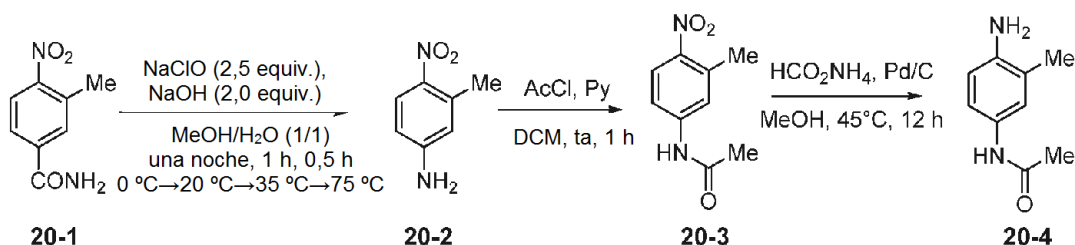


Compuesto 18-2. Se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en la primera etapa del Método 13, con purificación en columna usando un sistema de disolventes de (PE:EA = 5:1) para dar un rendimiento del 35 % del material deseado.

Método 19: Síntesis de 1-(5-bromotiofen-3-il)etanona

5 **Compuesto 19-2.** A una solución de 3-acetiltiofeno (2,52 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (50 ml) se le añadió NaOAc (2,46 g, 30 mmol, 1,5 equiv.) seguido gota a gota de bromo (3,2 g, 20 mmol, 1,0 equiv.) durante 30 min. La mezcla se dejó en agitación a ta durante una noche. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua (10 ml) y PE (20 ml) y se secó para proporcionar **19-2** en forma de un sólido de color pardo (1,52 g, rendimiento 37 %).

10

Método 20: Síntesis de N-(4-amino-3-metilfenil)acetamida

15 **Compuesto 20-2:** A una solución enfriada con hielo de **20-1** (40 g, 222 mmol) en 400 ml de MeOH/H₂O (v/v=1/1) se le añadió NaOH (35,6 g, 888 mmol), se agitó durante 0,5 h y se añadió gota a gota NaClO (380 g, 556 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente (20 °C), se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se calentó a 35 °C, se agitó durante 1 h, se calentó a 75 °C, se agitó durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl conc. para ajustar a pH=6,0 con aparición de precipitado de color pardo, se filtró y se lavó con agua (200 ml x 2) para proporcionar **20-2** (29 g, 86 %) en forma de un polvo de color castaño.

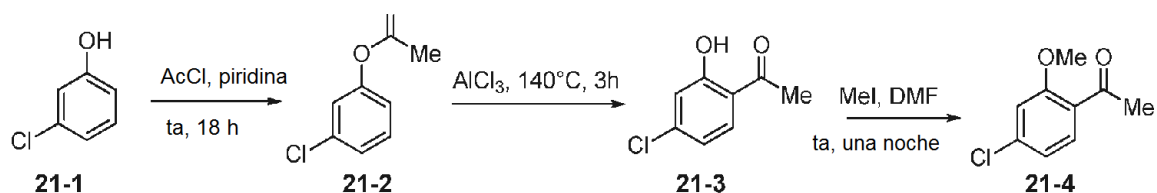
20

25 **Compuesto 20-3:** A una solución de piridina (20 ml) y AcCl (6,158 g, 78,947) en DCM (100 ml) se le añadió la solución de **20-2** (10 g, 65,789 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se lavó con agua (100 ml x 3), se secó a presión reducida para proporcionar **20-3** en forma de un sólido de color amarillo (12,5 g, rendimiento: 97 %).

25

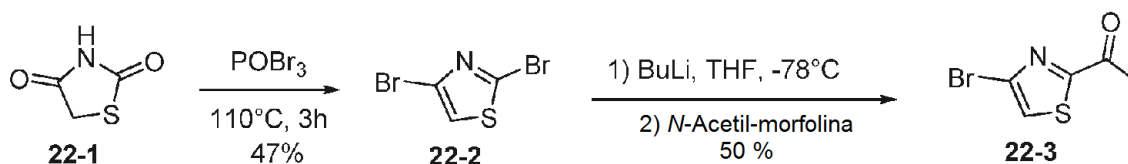
30 **Compuesto 20-4:** A la solución de **20-3** (12 g, 61,86 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1,5 g) purgado con N₂. Después, la solución de HCO₂NH₄ (39 g, 618,56 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió gradualmente a la solución enfriada con hielo obtenida. La mezcla se calentó a 45 °C, se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de filtrarse, el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con EA (200 ml x 3), las capas orgánicas se evaporaron a presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:2) para proporcionar **20-4** en forma de un aceite de color pardo (3,1 g, rendimiento: 30 %).

30

Método 21: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)etanona

35

Síntesis de 21-4: Se siguieron métodos análogos a las tres etapas descritas en el **Método 15**.

Método 22: Síntesis de 1-(4-bromotiazol-2-il)etanona

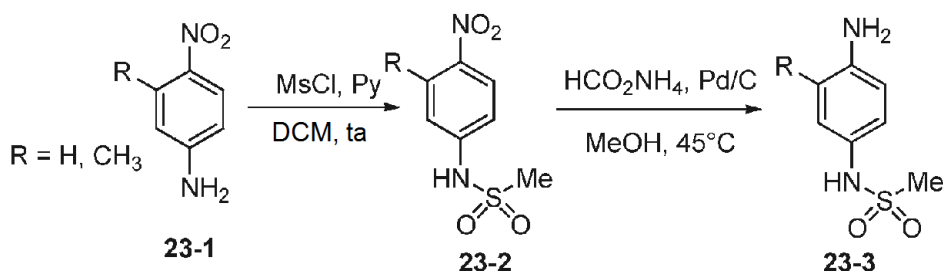
5 **Compuesto 22-2.** Una mezcla de **22-1** (5,0 g, 38,42 mmol) y POBr_3 (55,07 g, 192,09 mmol) se agitó a 110 °C durante 3 h, después se enfrió a 55 °C y se vertió sobre hielo (300 g). Se añadió en porciones Na_2CO_3 sólido (40 g) y la mezcla se extrajo con EA (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de PE puro a PE:EA = 50:1) para proporcionar **22-2** en forma de un sólido de color blanco (4,86 g, rendimiento 47 %).

10

Compuesto 22-3. A una solución del compuesto **22-2** (3,0 g, 12,35 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,5 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota N-acetilmorfolina (1,9 ml, 16,06 mmol) durante 15 min a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 h, después se inactivó con NaHCO_3 sat. (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = de 50:1 a 10:1) para proporcionar **22-3-3** en forma de un sólido de color blanco (1,28 g, rendimiento 50 %).

15

20 **Método 23: Síntesis de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (23-3, R = H) y N-(4-amino-3-metilfenil)-metanosulfonamida (23-3, R = CH₃)**



25 **Ejemplo representativo para el Método 23: Síntesis de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida (23-3, R = H).**

25

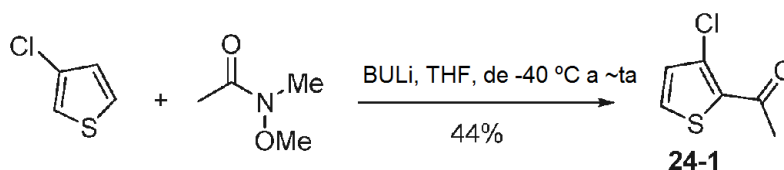
Compuesto 23-2, R = H. A una solución de piridina (50 ml) y MsCl (15,86 g, 139,13 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió la solución de 4-nitrobenzenamina (16,0 g, 115,94 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se aclaró con agua (200 ml x 3) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (23,20 g, rendimiento 95 %).

30

Compuesto 23-3, R = H. A una solución de **23-2, R = H** (23,0 g, 106,48 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3,0 g) se purgó con N_2 . Después, se añadió gradualmente una solución de HCO_2NH_4 (67,0 g, 1,06 mol) en MeOH (500 ml) en un baño de agua enfriada con durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se lavó con EA (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:2) para proporcionar N-(4-aminofenil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo (9,80 g, rendimiento 49 %).

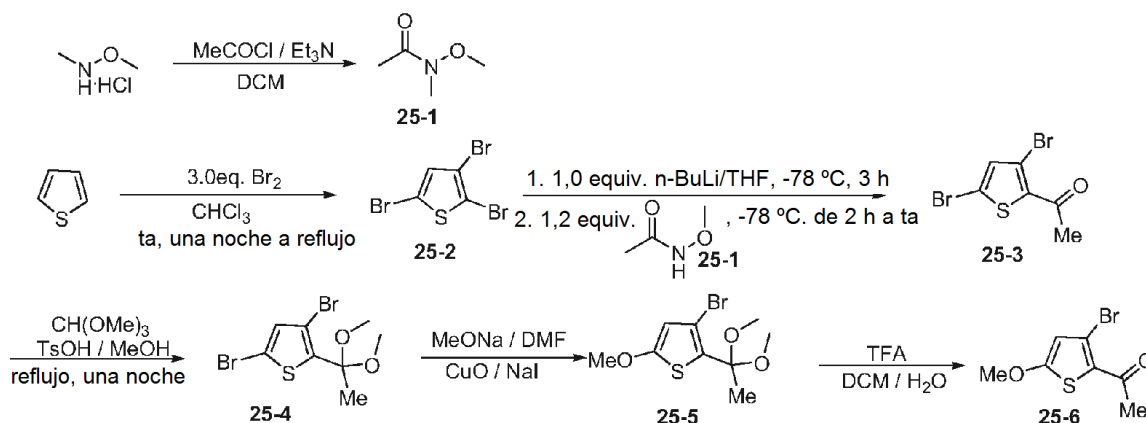
35

40 **Método 24: Síntesis de 1-(3-clorotiofen-2-il)etanona**



Compuesto 24-1. A una solución de 3-clorotiofeno (4,80 g, 40,48 mmol) en THF (50 ml) se le añadió BuLi (2,5 N en hexano, 17,9 ml) a -30 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a -10 °C, y después se enfrió a -45 °C. Se añadió N-metoxi-N-metil acetamida (55,0 g, 48,8 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 min y se mantuvo durante 20 min más. Se añadió salmuera (80 ml) para interrumpir la reacción, se extrajo con EA (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para proporcionar **24-1** (~80 % puro) en forma de un aceite de color amarillo (6,80 g) que se usó directamente para la siguiente etapa.

Método 25: Síntesis de 1-(3-bromo-5-metoxitiofen-2-il)etanona



Compuesto 25-1. A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroamina (100 g, 1026 mmol) en DCM (1000 ml) se le añadió trietilamina (300 ml, 2052 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo a la suspensión durante 2 h a 0 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con salmuera (1 l), HCl 1 N (500 ml) y salmuera (200 ml) respectivamente y se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por destilación para proporcionar **25-1** en forma de un líquido incoloro (65 g, 61 %).

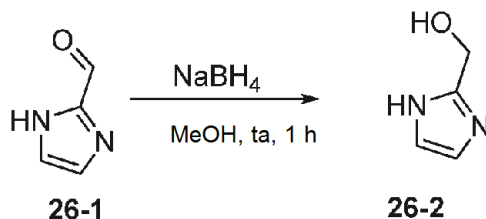
Compuesto 25-2. A una solución de tiofeno (84 g, 1,0 mol) en cloroformo (34 ml) se le añadió gota a gota bromo a ta durante 3 h. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (ac. 100 ml) y salmuera (100 ml x 2) respectivamente. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo claro, que se solidificó en metanol (100 ml). El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar **25-2** (89 g, 56 %).

Compuesto 25-3. **25-2** (9,5 g, 30 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota n-BuLi (8 ml, 21 mmol) durante 30 min y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota **25-1** a -78 °C, se agitó durante 30 min y se dejó calentar a ta antes de inactivar con cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (elución: PE/EA = 10/1) para proporcionar **25-3** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 28 %).

Compuesto 25-4. A una solución de **25-3** (2,4 g, 8,5 mmol) en metanol (35 ml) se le añadió ortoformiato de trimetilo (15 ml) y TsOH (300 mg, 1,7 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 10 h. Se evaporó metanol al vacío y el residuo se repartió entre EA (300 ml) y bicarbonato sódico al 5 % (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **25-4** en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa (2,3 g, 82 %).

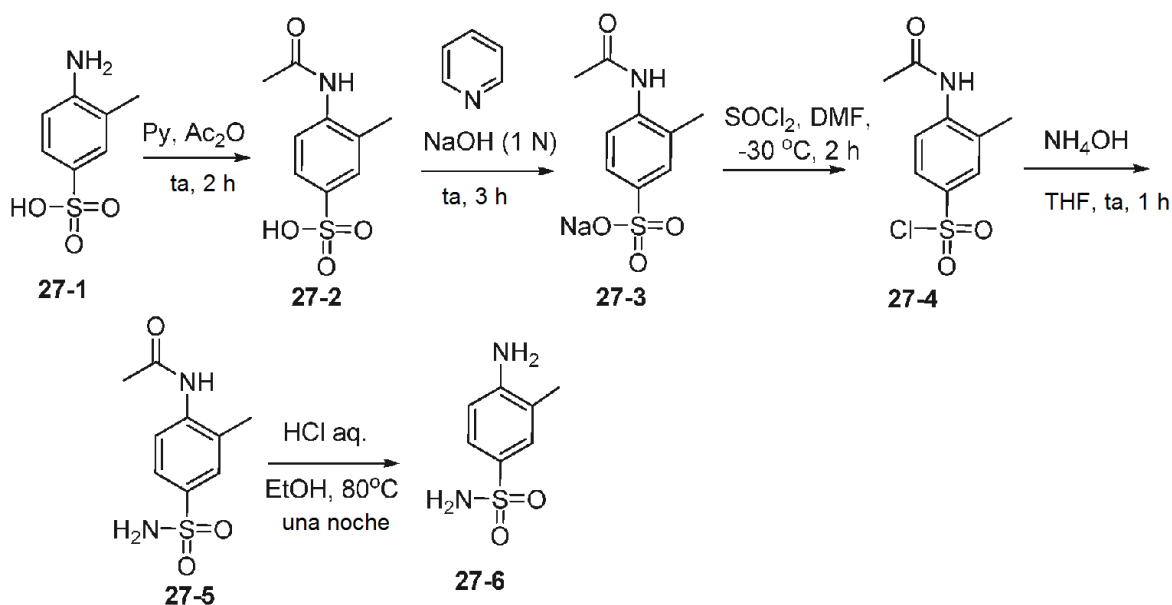
Compuesto 25-5. A una solución de **25-4** (6,0 g, 18,3 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió metóxido sódico (9,9 g, 183 mmol), óxido cuproso (1,5 g, 18,3 mmol) y yoduro sódico (2,8 g, 18,3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La TLC indicó que la reacción estaba completa y la reacción se interrumpió con salmuera (250 ml). El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna (elución: PE/EA = 3/1) para proporcionar **25-5** en forma de un aceite de color amarillo claro (1,2 g, 23 %).

Compuesto 25-6. A una solución de **25-5** (1,2 g, 4,29 mmol) en DCM (8 ml) y agua (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna (elución: PE/EA = 10/1) para proporcionar **25-6** en forma de un sólido de color amarillo claro (750 g, 74 %).

Método 26: Síntesis de (1H-imidazol-2-il)metanol

- 5 **Compuesto 26-2.** A una solución de 2-imidazolecarboxaldehído (26-1) (1,92 g, 20 mmol, 1,0equiv.) suspendida en metanol (30 ml), se le añadió en porciones NaBH₄ (1,52 g, 40 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de N₂. Esta se inactivó con 5 ml de salmuera. El disolvente se retiró y el sólido se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20: 1) para proporcionar un sólido de color blanco. (1,0 g, Rendimiento: 51 %).

10

Método 27: Síntesis de 4-amino-3-metilbencenosulfonamida

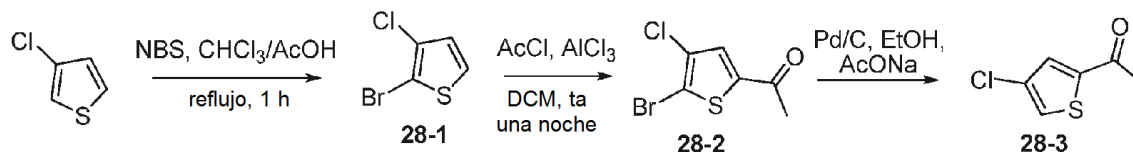
- 15 **Compuesto 27-2:** Se añadió Ac₂O (16 ml, 0,16 mol) a la solución de **27-1** (20 g, 0,107 mol) en 80 ml de piridina. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Después se añadió EtOH (40 ml) y el sólido se aisló por filtración y se lavó con EtOH para dar **27-2** en forma de un sólido de color pardo (10,3 g, rendimiento 56 %).

- 20 **Compuesto 27-3:** El compuesto **27-2** (10 g, 43,6 mmol) se añadió a un matraz que contenía NaOH 1 N (36 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo se lavó con EtOH. **27-3** se aisló por filtración en forma de un sólido pálido (8,8 g, rendimiento 88 %).

- 25 **Compuesto 27-4:** El compuesto **27-3** (16 g, 63,7 mmol) y DMF (20 ml) se añadieron a un matraz y después se añadió gota a gota SOCl₂ (18,4 g, 155 mol) a -30-40 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Después, la mezcla se añadió lentamente a hielo y apareció un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para dar **27-4** en forma de un sólido pálido (6,0 g, rendimiento 38 %).

- 30 **Compuesto 27-5:** La solución de **27-4** (6,0 g, 24,2 mmol) en 50 ml de THF se añadió gota a gota a 50 ml de NH₄OH a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con EA (30 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, se concentró para dar **27-5** en forma de un sólido pálido (5,1 g, rendimiento 93 %).

- 35 **Compuesto 27-6:** Una mezcla de **27-5** (5,1 g, 22,3 mmol), HCl (2 N, 76,5 ml) y EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con Na₂CO₃ (ac.) a PH=8. La mezcla se extrajo con EA (80 ml x 4), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **27-6** en forma de un sólido pálido (4,9 g, rendimiento 100 %).

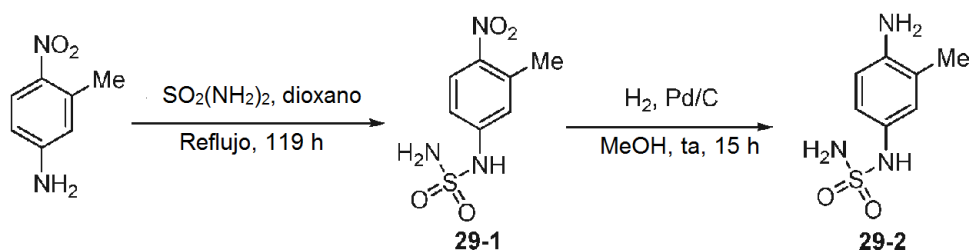
Método 28: Síntesis de 1-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)etanona (28-2) y 1-(4-clorotiofen-2-il)etanona (28-3)

5 **Compuesto 28-1.** A una solución de 3-clorotiofeno (6,52 g, 55 mmol) en CHCl_3 (30 ml) y AcOH (30 ml) se le añadió NBS (9,80 g, 55 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se extrajo con CHCl_3 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 sat. (40 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron para proporcionar **28-1** en forma de un aceite de color pardo (10,02 g, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente para la siguiente etapa.

10 **Síntesis de 1-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)etanona (28-2).** A una mezcla de **28-1** (10,0 g, 50,6 mmol) y AlCl_3 (8,09 g, 60,7 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (4,76 g, 60,7 mmol) durante 5 min a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,2 N, 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 20/1 a 3/1) para proporcionar **28-2** en forma de un sólido de color pardo (8,0 mg, rendimiento: 66 %).

15 **Síntesis de 1-(4-clorotiofen-2-il)etanona (28-3).** A una solución de **28-2** (3,20 mg, 13,36 mmol) en EtOH (70 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (2,50 g) y AcONa (1,10 g, 13,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (100 ml), se lavó con NaHCO_3 sat. (40 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 30/1 a 5/1) para proporcionar **28-3** en forma de un aceite de color amarillo (1,32 g, rendimiento: 62 %).

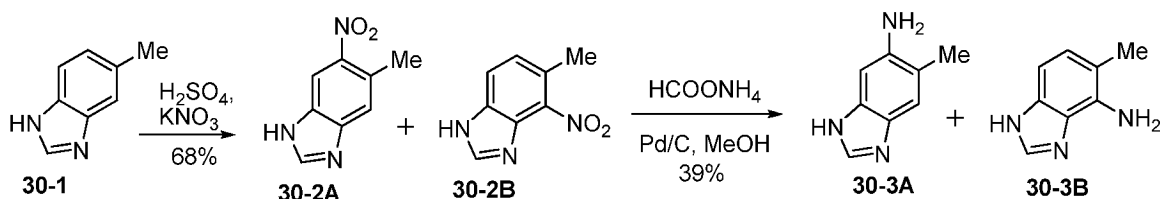
25 **Método 29: Síntesis de 1-amino-(2-metil-4-(sulfamoilamino)fenil)**



30 **Compuesto 29-1.** A una solución de 3-metil-4-nitroanilina (4,50 g, 29,6 mmol) en dioxano (90 ml) se le añadió diamida sulfúrica (14,2 g, 428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 119 h. Después de la retirada de los volátiles, el material residual se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y después se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA:PE = 1:4) para proporcionar **29-1** en forma de un sólido de color amarillo (1,84 mg, rendimiento: 27 %).

35 **Compuesto 29-2.** A una solución suspendida de Pd/C (10 %, 200 mg) en metanol (20 ml) se le añadió **29-1** (1,84 g, 7,95 mmol). Después de haberse desgasificado y haberse recargado con gas de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El sólido de Pd/C se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó. El sólido de color pardo obtenido (550 mg, cuant.) se usó sin purificación adicional para la siguiente preparación de etapa.

Método 30: Síntesis de 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-amina (30-3A) y 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (30-3B).



5

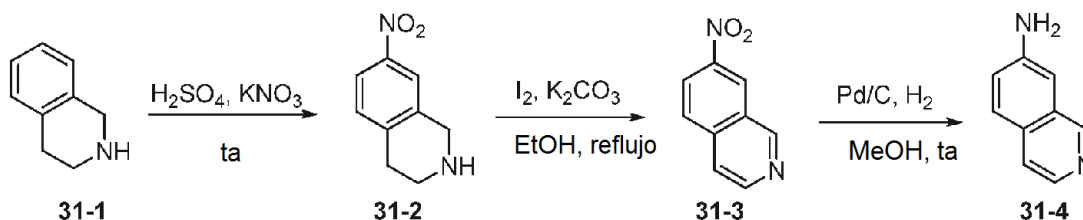
Compuesto 30-2A y 30-2B. Se disolvió 5-metilbenzoimidazol (6,0 g, 45,40 mmol) en H_2SO_4 concentrado (97,5 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió en porciones nitrato potásico (4,135 g, 40,90 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se añadió Na_2CO_3 para ajustar a $\text{pH} > 8$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante de color amarillo se recrystalizó en MeOH al 50 %/agua (80 ml) para proporcionar una mezcla de **30-2A** y **30-2B** en forma de un polvo de color pardo (5,5 g, 68 %).

10

Compuesto 30-3A y 30-3B. A una mezcla de **30-2A** y **30-2B** (5,5 g, 31,073 mmol) y Pd al 10 %/C (1,0 g) en EtOH (5 ml) se le añadió gota a gota la solución de HCO_2NH_4 (19,576 g, 310,73 mmol) en MeOH (200 ml). Después de 1 h, la TLC mostró que la reacción estaba completa. Se realizó filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar **30-3A** (2,0 g, 44 %) y **30-3B** (1,8 g, 39 %) en forma de sólidos de color pardo.

15

20 **Método 31: Síntesis de isoquinolin-7-amina**



Síntesis de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (31-2). Se disolvió 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (4,0 g, 30,0 mmol) en 10 N de ácido sulfúrico (6 ml, 30,0 mmol) y después se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo sólido. Este sulfato se añadió lentamente a una solución de nitrato potásico (3,34 g, 33,0 mmol) en ácido sulfúrico (15 ml), teniendo cuidado de que la temperatura de la mezcla de reacción no subiera por encima de 5°C . Después de agitarse a temperatura ambiente durante a 27 h más, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución conc. de amonio (aprox. 100 ml) en refrigeración con hielo. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) para proporcionar **31-2** en forma de un sólido de color pardo (2,24 g, rendimiento 41 %).

25

30

Síntesis de 7-nitroisoquinolina (31-3). A reflujo, una solución de yodo (4,0 g, 15,9 mmol) en etanol (56 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de **31-2** (2,0 g, 9,34 mmol) en etanol (24 ml) durante 5 h. Después, la mezcla resultante se agitó durante 66 h más. El disolvente se retiró y el residuo se cargó en una columna de cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 6:1) para dar **31-3** en forma de un sólido de color pardo oscuro (602 mg, rendimiento 36 %).

35

Síntesis de isoquinolin-7-amina (31-4). A una solución suspendida de Pd/C (10 %, 100 mg) en metanol (20 ml) se le añadió **31-3** (200 mg, 1,15 mmol) en metanol (40 ml). Después de hacer desgasificado y cargado de nuevo con hidrógeno, la mezcla entonces se agitó a temperatura ambiente durante 24,5 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El Pd/C se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional (150 mg, rendimiento 90 %).

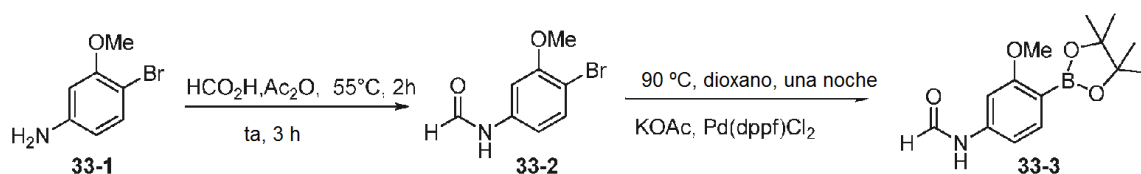
40

45

Método 32: Síntesis de isoquinolin-6-amina

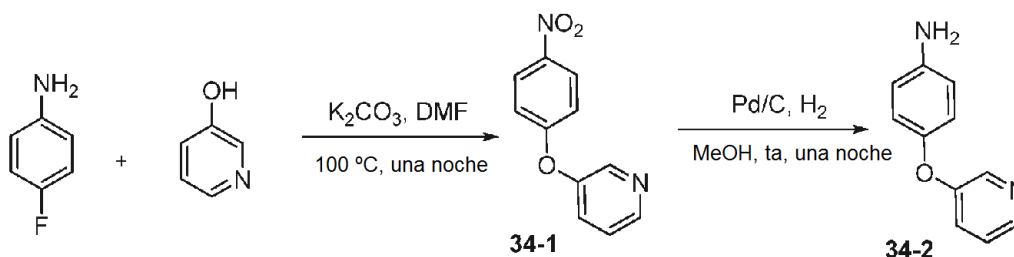
Se siguió el mismo procedimiento descrito en la síntesis de **isoquinolin-7-amina**, **Método 31**.

50

Método 33: Síntesis de N-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)formamida

5 **Compuesto 33-2:** Una mezcla de HCO₂H (644 mg, 14 mmol) y Ac₂O (1,16 g, 11,4 mmol) se calentó a 55 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron por etapas THF (1 ml) y **33-1** (880 mg, 4,38 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la evaporación, el residuo se extrajo con EA (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso sat. (10 ml) y cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **33-2** en forma de un líquido (845 mg, rendimiento: 85 %), que se usó directamente para la siguiente etapa.

15 **Compuesto 33-3:** A una mezcla de **33-2** (845 mg, 4,38 mmol), KOAc (726 mg, 7,4 mmol), B(pin)₂ (1,41 g, 5,6 mmol) y dioxano se le añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol). Después de haber desgasificado y cargado de nuevo con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante una noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 4:1) para proporcionar **33-3** en forma de un sólido incoloro (220 mg, rendimiento: 29 %).

20 **Método 34: Síntesis de 4-(piridin-3-iloxi)anilina (34-2)**

25 **Síntesis de compuesto 34-1:** A una solución de 4-fluorobenzenamina (6,746 g, 47,85 mmol) y piridin-3-ol (5,0 g, 52,63 mmol) en 100 ml de DMF se le añadió K₂CO₃ (13,21 g, 95,69 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después, se disolvió en 500 ml de EA y se lavó con agua (400 ml x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EA = 1/5) para proporcionar **34-1** (7,8 g, 76 %) en forma de un sólido de color pardo.

30 **Síntesis del compuesto 34-2:** A la solución de **34-1** (2,0 g, 9,259 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) purgado con N₂. Después, se añadió H₂ para retirar el N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrarse, el filtrado se concentró a sequedad, proporcionando **34-2** (1,7 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo.

35 **Método 35: Síntesis de 4-amino-bencenosulfonamida**

Se siguió el procedimiento/esquema descrito en el método 27, Síntesis de 4-amino-3-metilbencenosulfonamida.

40 **Método 36: Síntesis de N-(4-aminofenil)acetamida**

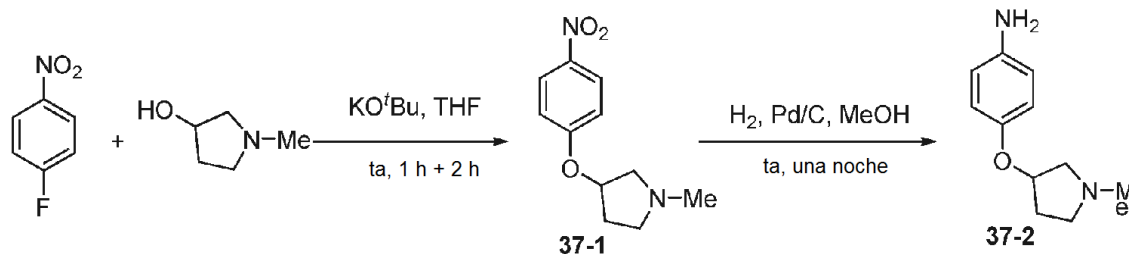
45 **Etapas 1: Síntesis de N-(4-nitrofenil)acetamida.** A una solución de piridina (3 ml) y AcCl (1,017 g, 13,043) en DCM (15 ml) se le añadió la solución de 4-nitrobenzenamina (1,5 g, 10,870 mmol) en piridina (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se lavó con agua (10 ml x 3), se secó a presión reducida para proporcionar N-(4-nitrofenil)acetamida en forma de un polvo de color amarillo (1,9 g, rendimiento: 97 %).

50 **Etapas 2: Síntesis de N-(4-aminofenil)acetamida.** A la solución de N-(4-nitrofenil)acetamida (1,9 g, 10,556 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) purgado con N₂. Después, la solución de HCO₂NH₄ (6,7 g, 106 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió gradualmente a la solución enfriada con hielo obtenida. La mezcla se calentó a 45 °C, se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de filtrarse, el filtrado se retiró al vacío. El residuo se extrajo con EA (30 ml x 3), la capa orgánica se evaporaron a presión reducida, se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:2) para proporcionar **N-(4-aminofenil)acetamida** en forma de un polvo de color amarillo (1,3 g, rendimiento: 82 %).

Método 37: Síntesis de 4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)anilina

5



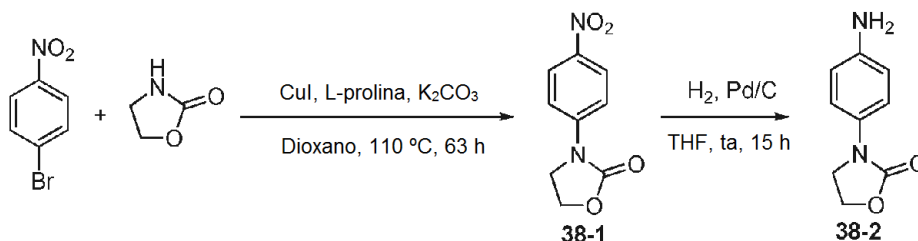
Etap 1: Síntesis de 1-metil-3-(4-nitrofenoxi)pirrolidina. A una solución de terc-butóxido potásico (1,43 g, 12,9 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 1-metilpirrolidin-3-ol (645 mg, 6,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió 1-fluoro-4-nitrobenzono (900 mg, 6,39 mmol) a la solución anterior y se agitó durante 2 h más. Después de la retirada de los volátiles, el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y después se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA:PE=1:4) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (626 mg, 44 %).

10

15

Etap 2: Síntesis de 4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)anilina. Se siguió el mismo procedimiento descrito en la etapa final del Método 34.

Método 38: Síntesis de 3-(4-aminofenil)oxazolidin-2-ona



20

Etap 1: Síntesis de 3-(4-nitrofenil)oxazolidin-2-ona (38-1). A una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenzono (5,00 g, 25 mmol) y oxazolidin-2-ona (3,23 g, 37 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadieron L-prolina (285 mg, 2,5 mmol), CuI (238 mg, 1,2 mmol) y K₂CO₃ (6,90 g, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 63 h y después se evaporó. El residuo se diluyó con EA/agua (40 ml/40 ml). La mezcla se filtró y la capa acuosa resultante se extrajo con EA (30 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de DCM a DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar el material deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,40 g, rendimiento 27 %).

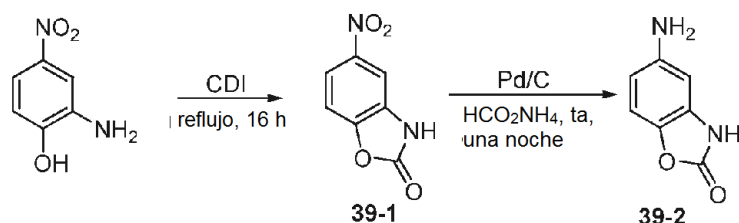
25

Etap 2: Síntesis de 3-(4-aminofenil)oxazolidin-2-ona (38-2). A una solución de 3-(4-nitrofenil)oxazolidin-2-ona (800 mg, 3,8 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 200 mg). Después de haber desgasificado y cargado de nuevo con hidrógeno desde un globo, la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La TLC no mostró que existiera ningún material de partida. El sólido Pd/C se separó por filtración y el producto en bruto 3-(4-aminofenil)oxazolidin-2-ona se obtuvo por evaporación en forma de un sólido de color amarillo (622 mg, rendimiento 90 %) y se usó directamente para la siguiente etapa.

30

35

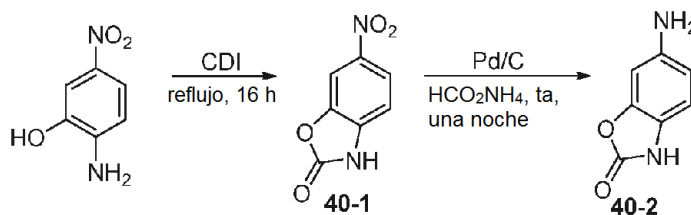
Método 39: Síntesis de 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (39-2)



Síntesis de 5-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (39-1). La mezcla de 2-amino-4-nitrofenol (5 g, 32,44 mmol) y CDI (6,3 g, 38,93 mmol) en THF (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se vertió en una solución 2 N de HCl (200 ml) con agitación, después de 30 min, el sólido se recogió y se lavó con agua (50 ml x 2), se secó al vacío para obtener el compuesto **39-1** en forma de un sólido de color amarillo (5,1 g, rendimiento 87 %).

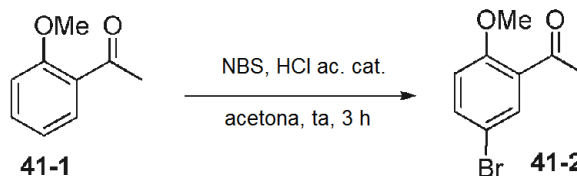
Síntesis de 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (39-2). La mezcla de **39-1** (5,1 g, 28,31 mmol), Pd/C (0,5 g) y HCO₂NH₄ (8,9 g, 141,57 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró con Kieselguhr, se concentró al vacío, el residuo se añadió a una solución al 5 % de NaHCO₃, el sólido se recogió y se lavó con agua (50 ml), se secó al vacío para obtener el compuesto **39-2** en forma de un sólido de color pardo (4 g, rendimiento 94 %).

Método 40: Síntesis de 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (40-2).



Se siguió el mismo procedimiento de 2 etapas descrito para la síntesis de 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (**39-2**) en el Método 39 anterior.

Método 41: Síntesis de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona



Compuesto 41-2. A una solución de **41-1** (2,0 g, 13,32 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió NBS (2,37 g, 13,32 mmol) y HCl ac. 1 M (0,13 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió con PE (40 ml), el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar **41-2** en forma de un sólido de color blanco (2,90 g, rendimiento: 95 %).

Ejemplo 2: Ensayos de GSNOR

Diversos compuestos se sometieron a ensayo *in vitro* para su capacidad para inhibir la actividad de GSNOR. Algunos compuestos representativos y sus actividades de GSNOR correspondientes se describen en un párrafo anterior a la Tabla 1 mencionada anteriormente. La expresión y la purificación de GSNOR se describe en Biochemistry 2000, 39, 10720-10729.

Fermentación de GSNOR: Se cultivaron cultivos previos a partir de aplicaciones de una solución de reserva GSNOR y glicerol en medios 2XYT que contenían 100 ug/ml de ampicilina después de un periodo de incubación de una noche a 37 °C. a continuación, las células se añadieron a 2XYT recién preparado (4 l) que contenía ampicilina y se cultivó a una DO (A600) de 0,6-0,9 a 37 °C antes de la inducción. La expresión de GSNOR se indujo con arabinosa al 0,1 % en un periodo de incubación de una noche a 20 °C.

Purificación de GSNOR: Una pasta de células de *E. coli* se lisó con cavitación de nitrógeno y el lisado clarificados y comediante cromatografía por afinidad de Ni sobre una columna AKTA FPLC (Amersham Pharmacia). La columna se eluyó en Tris 20 mM a pH 8,0 / NaCl 250 mM con un gradiente de imidazol 0-500 mM. Las fracciones eluidas de GSNOR que contenían la fusión de Smt-GSNOR se digirieron durante una noche con Ulp-1 a 4 °C para retirar la etiqueta de afinidad y a continuación se volvió a desarrollar en la columna de Ni en las mismas condiciones. GSNOR se recuperó en la fracción de flujo continuo y para cristalografía se purificó adicionalmente con cromatografía de flujo continuo de Q-Sepharose y Heparina en Tris 20 mM a pH 8,0, DTT 1 mM, ZnSO₄ 10 uM.

Ensayo de GSNOR: Cada día se preparan Soluciones recientes de GSNO y Enzima/NADH. Pais que inicia las soluciones se filtra y se permite que calienten a temperatura ambiente. Solución de GSNO: NaPO₄ 100 mM (pH 7,4), GSNO 0,480 mM. Se añaden 396 µl de solución de GSNO a una cubeta seguido de 8 µl del compuesto de ensayo en

DMSO (o solamente DMSO para control completo de la reacción) y se mezcla con la punta de la pipeta. Los compuestos a someter a el ensayo se preparan a una concentración de reserva de 10 mM en DMSO al 100 %. Se realizan diluciones en serie 2 veces en DMSO al 100 %. Se añaden 8 µl de cada dilución a un ensayo de modo que la concentración final de DMSO el ensayo es de un 1 %. Las concentraciones de los compuestos sometidos a ensayo varían de 100 a 0,003 µM. Solución de Enzima/NADH: NaPO₄ 100 mM (pH 7,4), NADH 0,600 mM, 1,0 µg/ml de GSNO Reductasa. Se añaden 396 µl de la Solución de Enzima/NADH a la cubeta para iniciar la reacción. La cubeta se coloca en el Espectrofotómetro de UV/Visible Cary 3E y el cambio en la absorbancia a 340 nm/min a 25 °C se registra durante 3 minutos. Los ensayos se realizan por triplicado para cada concentración del compuesto. Las C_{I50} para cada compuesto se calculan usando el análisis de curva estándar en el Módulo de Cinética Enzimática de SigmaPlot.

Condiciones finales del ensayo: NaPO₄ 100 mM, pH 7,4, GSNO 0,240 mM, NADH 0,300 mM, 0,5 µg/ml de GSNO Reductasa y DMSO al 1 %. Volumen final: 800 µl/cubeta.

Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de GSNOR en un modelo animal *in vivo*

Para demostrar la influencia de la inhibición de GSNOR, se usó un modelo de asma de ratón que era similar a un modelo que anteriormente se había mostrado que estaba influido por la GSNO reductasa y los SNO biodisponibles (Que *et al.*, Science, 2005). Que *et al.* demostraron que siguiendo una estimulación con ovo-albúmina (OVA), los ratones de tipo silvestre que presentaban reactividad bronquial tienen aumento de los niveles de GSNOR y tienen pulmones que estaban privados de SNO. Al contrario que en los ratones de tipo silvestre, Que *et al.* demostraron que los ratones con una supresión genética de SNO pulmonar aumentado por GSNOR y estaban protegidos de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por OVA.

En un esfuerzo para determinar si algunas observaciones similares manifestarían si GSNOR se inhibía de forma farmacológica con un inhibidor de GSNOR, se usó un modelo de ratón de OVA (es decir, el modelo de tipo silvestre de Que *et al.*). En este estudio, a los ratones sensibilizados con OVA se les administró 1 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg del Compuesto 1 por vía intravenosa a las 24 horas antes de su colocación en un pletismógrafo de todo el cuerpo (Buxco Research Systems, Wilmington, NC) y se le suministró aire fresco.

A continuación, los animales objeto se estimularon con un aerosol de dosificaciones crecientes del agente broncoconstrictor metacolina, un agente farmacológico usado normalmente para la determinación del grado de hiperreactividad bronquial en sujetos experimental. En este estudio, los ratones se expusieron a una concentración creciente de metacolina, presentándose cada dosis durante 3 minutos, tiempo durante el que se tomaron las lecturas. Las dosis de metacolina fueron 0 mg/ml, 5 mg/ml, 20 mg/ml, y 50 mg/ml. El grado de hiperreactividad bronquial se midió como la 'Pausa Aumentada' (P_{aum}), un índice sin unidades de hiperreactividad de las vías respiratorias (Dohi *et al.* Lab Invest. 79 (12): 1559-1571, 1999).

La administración del Compuesto 1 produjo respuestas bronco-constrictoras más bajas en estos animales de ensayo en comparación con los animales dosificados solamente con el vehículo. Estos resultados son coherentes con un nivel más elevado de SNO bioactivos disponible para hacer el recuento de la estimulación con metacolina broncoconstrictora.

Ejemplo 4: Eficacia de GSNORi en asma experimental

Modelo de asma experimental

Un modelo de ratón de asma inducida por ovoalbúmina (OVA) se usó para identificar sistemáticamente inhibidores de GSNOR para eficacia frente a broncoconstricción/hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por metacolina (MCh). Se trata de un modelo ampliamente usado y bien caracterizado que se presenta con un fenotipo de asma alérgica, aguda con similitudes con el asma humana. La eficacia de los inhibidores de GSNOR se evaluó usando un protocolo profiláctico en el que los inhibidores de GSNOR se administraban antes de la estimulación con MCh. La broncoconstricción como respuesta a la estimulación con aumento de dosis de MCh se evaluó usando pletismografía de todo el cuerpo (P_{aum}; Buxco). La cantidad de infiltrado de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) también se determinó como una medida de la inflamación pulmonar. El efecto de los inhibidores de GSNOR se comparó con respecto a vehículos y a Combivent (inhalaado; IH) como el control positivo.

Materiales y Métodos

Sensibilización al alérgeno y protocolo de estimulación

La OVA (500 µg/ml) en PBS se mezcló con volúmenes iguales de sulfato de aluminio y potasio al 10 % (p/v) en agua destilada y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente después del ajuste del pH a 6,5 usando NaOH 10 N. Después de centrifugación a 750 x g durante 5 min, el sedimento de OVA/alum se volvió a suspender hasta el volumen original en agua destilada. Los ratones recibieron una inyección intraperitoneal (IP) de 100 µg de OVA (0,2 ml de 500 µg/ml en solución salina normal) formando complejo con alum en el día 0. Los ratones anestesiaron mediante inyección IP de 0,2 ml de mezcla de ketamina y xilazina (0,44 y 6,3 mg/ml, respectivamente) en solución salina normal

y se colocaron en una tabla en posición supina. Doscientos cincuenta microgramos (100 µl de 2,5 mg/ml) de OVA (en el día 8) y 125 µg (50 µl de 2,5 mg/ml) de OVA (en los días 15, 18, y 21) se colocaron en la parte posterior de la lengua de cada animal.

5 *Ensayo de la función pulmonar (P_{aum})*

La respuesta de las vías respiratorias *in vivo* a la metacolina se midió 24 h después de la última estimulación con OVA en ratones con respiración espontánea, con movimientos libres, conscientes con pletismografía de todo el cuerpo usando una cámara Buxco (Wilmington, NC). Los ratones se estimularon con solución salina aerosolizada o con aumento de dosis de metacolina (5, 20 y 50 mg/ml) generada con un nebulizador ultrasónico durante 2 min. El grado de broncoconstricción se expresó como pausa aumentada (P_{aum}), un valor adimensional calculado, que se correlaciona con la medida de la resistencia, impedancia, y presión intrapleurales de las vías respiratorias en el mismo ratón. Se tomaron lecturas de P_{aum} y se hizo el promedio durante 4 min. después de cada estimulación con nebulización. La P_{aum} se calculó como sigue a continuación: $P_{aum} = [(T_e/T_r - 1) \times (PEF/PIF)]$, en la que T_e es el tiempo de expiración, T_r es el tiempo de relajación, PEF es el flujo de expiración máximo, y PIF es el flujo de inspiración máximo x 0,67 como coeficiente. El tiempo para que la presión de la caja cambie desde un máximo hasta un porcentaje definido por el usuario del máximo representa el tiempo de relajación. La medida de T_r comienza en la presión máxima de la caja y termina a un 40 %.

20 *Infiltrado de eosinófilos en BALF*

Después de medir la hiperreactividad de las vías respiratorias, los ratones se desangraron mediante punción cardiaca, y a continuación se recogió BALF de cualquiera de ambos pulmones o del pulmón derecho después de la ligadura del pulmón izquierdo en el bronquio principal. Se hizo el recuento de las células de BALF totales a partir de una alícuota de 0,05 ml, y el fluido restante se centrifuga a 200 x g durante 10 min a 4 °C. Los sedimentos celulares se volvieron a suspender en solución salina que contenía BSA al 10 % con frotis realizados en portaobjetos de vidrio. Los eosinófilos se tiñeron durante 5 min. con eosina acuosa al 0,05 % y acetona al 5 % en agua destilada, se aclararon con agua destilada, y se contratiñeron con azul de metileno al 0,07 %.

30 *Inhibidores y controles de GSNOR*

Los inhibidores de GSNOR se reconstituyeron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4, a concentraciones que variaban de 0,00005 a 3 mg/ml. Los inhibidores de GSNOR se administraron a ratones (10 ml/kg) como una sola dosis por vía intravenosa (IV) o por vía oral mediante sonda. La dosificación se realizó de 30 min. a 24 h antes de la estimulación con MCh. El efecto de los inhibidores de GSNOR se comparó con el vehículo de PBS dosificado de la misma manera.

El Combivent se usó como el control positivo en todos los estudios. El Combivent (Boehringer Ingelheim) se administró al pulmón usando el dispositivo inhalador proporcionado con el producto, pero adaptado para administración a ratones, usando una punta de pipeta. El Combivent se administró 48 h, 24 h, y 1 h antes de la estimulación con MCh. Cada descarga (o dosis) de Combivent proporcionaba una dosis de 18 µg de bromuro de ipatropio (IpBr) y 103 µg de sulfato de albuterol o aproximadamente 0,9 mg/kg de IpBr y 5 mg/kg de albuterol.

45 *Análisis Estadístico*

Los valores del área bajo la curva para P_{aum} a través de medida inicial, solución salina, y dosis crecientes de estimulación con MCh se calcularon usando GraphPad Prism 5.0 (San Diego, CA) y se expresaron como un porcentaje del respectivo vehículo de control (administrado por vía IV o por vía oral). Las diferencias estadísticas entre grupos de tratamiento y el respectivo grupo de control de vehículo dentro de cada estudio se calcularon usando ANOVA unilateral, Dunnetts (JMP 8.0, SAS Institute, Cary, NC). Un valor de $p < 0,05$ entre los grupos de tratamiento y el respectivo grupo de control de vehículos se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

55 Resultados del Compuesto 1

El Compuesto 1 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 1 se observó con una sola dosis IV de 0,01 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un 42,1 ± 2,8 % ($p < 0,0001$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 98 % ($p < 0,0001$). La eficacia significativa con el Compuesto 1 también se observó tan pronto como en 1 h (AUC = 76,4 ± 6,6; $p = 0,0082$) y hasta 48 h (AUC = 64,4 ± 5,5; $p = < 0,0001$) antes de la estimulación con MCh a una sola dosis IV de 0,1 mg/kg. La DE_{50} , la dosis de Compuesto 1 que demuestra una reducción de un 50 % en la respuesta de P_{aum} , era de 0,011 ± 0,003 mg/kg.

Resultados del Compuesto 2

El Compuesto 2 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción inducida por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 2 se observó con una sola dosis IV de 0,01, 0,1, y 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $65,3 \pm 6,5$ % ($p = 0,0002$); $50,5 \pm 6,3$ % ($p < 0,0001$); y $41,7 \pm 5,2$ % ($p < 0,0001$) para 0,01, 0,1, y 1 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 2.

10 Resultados del Compuesto 3

El Compuesto 3 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 3 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $71,0 \pm 8,6$ % ($p = 0,0051$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 46 % ($p = 0,0002$).

20 Resultados del Compuesto 9

El Compuesto 9 administrado por vía intravenosa (IV) o por vía oral era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 9 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $65,3 \pm 5,9$ % ($p = 0,0001$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 92 % ($p < 0,0001$). La eficacia significativa con el Compuesto 9 también se observó con una sola dosis oral de 30 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $24,6 \pm 3,0$ % ($p < 0,0001$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 100 % ($p = 0,0004$).

30 Resultados del Compuesto 12

El Compuesto 12 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción inducida por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 12 se observó con una sola dosis IV de 0,1 y 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $56,1 \pm 2,2$ % ($p < 0,0001$) y $50,4 \pm 3,7$ % ($p < 0,0001$) 0,1 y 1 mg/kg de Compuesto 7, respectivamente.

Resultados del Compuesto 116

El Compuesto 116 administrado por vía intravenosa (IV) o por vía oral era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 116 se observó con una sola dosis IV de 0,1, 1, y 10 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $64,2 \pm 7,6$ % ($p = 0,0007$); $60,2 \pm 7,9$ % ($p = 0,0002$); y $40,7 \pm 2,4$ % ($p < 0,0001$) para 0,0 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 116. La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 79 % ($p = 0,0064$); 100 % ($p = 0,0007$); y 100 % ($p = 0,0007$) para 0,0 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg, respectivamente, de Compuesto 116. La eficacia significativa del Compuesto 116 también se observó tan pronto como los 30 min. (AUC = $35,2 \pm 9,3$; $p < 0,0001$) antes de MCh a una sola dosis IV de 10 mg/kg. La infiltración de eosinófilos en el BALF se redujo en un 94 % ($p < 0,0001$). La eficacia significativa con el Compuesto 116 también se observó con una sola dosis oral de 30 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $26,7 \pm 1,4$ % ($p < 0,0001$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 100 % ($p = 0,0019$).

55 Resultados del Compuesto 136

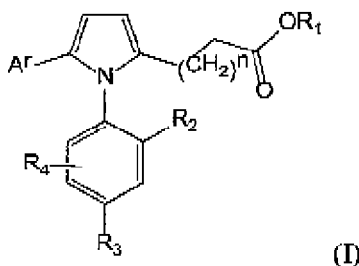
El Compuesto 136 administrado por vía intravenosa era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 136 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $72,9 \pm 8,7$ % ($p = 0,0089$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 61 % ($p < 0,0001$).

Resultados del Compuesto 171

- El Compuesto 171 administrado por vía intravenosa (IV) era eficaz frente al asma experimental como se observa mediante una atenuación de broncoconstricción e inflamación pulmonar inducidas por metacolina (MCh). La eficacia significativa del Compuesto 171 se observó con una sola dosis IV de 1 mg/kg a 24 h antes de MCh. El área bajo la curva (AUC) para la respuesta de P_{aum} indicada como un porcentaje del control de vehículo (AUC = 100 %) era de un $78,7 \pm 8,1$ % ($p = 0,0323$). La infiltración de eosinófilos en el fluido de lavado broncoaveolar (BALF) se redujo en un 63 % ($p < 0,0001$).
- 5
- 10 Será evidente para los expertos en la materia que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en los métodos y composiciones de la presente invención sin alejarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que

10 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde el arilo es un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros; y el heteroarilo es un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan entre el grupo que consiste en: -halo, -OR^e, -OC(O)R^e, -NR^eR^{e'}, -SR^e, -R^e, -CN, -NO₂, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^{e'}, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^{e'}, -NR^eC(O)R^e, -NR^eCO₂R^e, -NR^eC(O)NR^eR^{e'}, -NR^eSO₂NR^eR^{e'}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^eC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^e, -S(O)R^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^{e'}, -NR^eSO₂R^e, -N₃, -CH(Ph)_z, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo(C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R^e, R^{e'} y R^{e''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₄) no sustituido, arilo monosustituido y heteroarilo monosustituido;

20 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde arilo, heteroarilo y los sustituyentes para arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente;

25 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, CF₃, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxilo C₃-C₆;

30 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, carboxilo, amino, aminometilo, acetamido, acetamido-2-metilo, 2-metoxiacetamido, propionamido, tetrahydrofurano-2-ilmetoxi, CF₃, carboxilo, ureido, sulfamoilamino, alquilsulfonamido C₁-C₆, 2-amino-2-oxoetilo, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, arilamino, heteroarilamino, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₆, 1H-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, metoxietilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, (dimetilamino)etilcarbamoilo, piridin-3-ilcarbamoilo, piridin-4-il-carbamoilo, 6-metoxipiridin-3-ilcarbamoilo, piridazin-4-ilcarbamoilo y pirimidin-5-il-carbamoilo;

35 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquil C₁-C₆ sulfamoilo, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y cicloalcoxilo C₃-C₆;

n es 0-3;

en donde Ar excluye indazol-3-ilo sustituido o no sustituido y 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo sustituido o no sustituido; con las siguientes condiciones:

40 condición Ia: cuando R₃ es carboxilo, metilsulfonamido o sulfamoilo, entonces Ar no puede ser fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido o fenil-alqueno (C₂-C₆); y

condición Ib: cuando R₂ y R₃ son ambos metoxi, entonces Ar no puede ser fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-halo-fenilo o tiofenilo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, arilo bicíclico, arilo bicíclico sustituido, heteroarilo bicíclico y heteroarilo bicíclico sustituido;

50 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ y CF₃;

55 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, carbamoilo, sulfamoilo, sulfamoilamino, alcoxi C₁-C₆, amino, aminometilo, acetamido, acetamido-2-metilo, 2-metoxiacetamido, propionamido, tetrahydrofurano-2-ilmetoxi, metilsulfamido, carboxilo, alquilamino C₁-C₆, 1H-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, metoxietilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, (dimetilamino)etilcarbamoilo, piridin-3-ilcarbamoilo, piridin-4-il-carbamoilo, 6-metoxipiridin-3-ilcarbamoilo, piridazin-4-ilcarbamoilo y pirimidin-5-ilcarbamoilo;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y n es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, aril-fenilo, aril-fenilo sustituido, heteroaril-fenilo, heteroaril-fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, aril-tiofenilo, aril-tiofenilo sustituido, heteroaril-tiofenilo, heteroaril-tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, aril-piridinilo, aril-piridinilo sustituido, heteroaril-piridinilo, heteroaril-piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, aril-tiazolilo; aril-tiozolilo sustituido; heteroaril-tiazolilo; heteroaril-tiazolilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, aril-pirimidinilo, aril-pirimidinilo sustituido, heteroaril-pirimidinilo, heteroaril-pirimidinilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, aril-furanilo, aril-furanilo sustituido, heteroaril-furanilo y heteroaril-furanilo sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que At se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y furanilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituciones, en donde tales sustituciones se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆, amino, ciano, alquilo C₁-C₆, imidazolilo, metilimidazolilo, etilimidazolilo, furanilo, metiltio, nitro, tiazolilo, tetrazolilo, carbamoilo, pirazolilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, 2-amino-2-oxoetoxi, ureido, morfolino, piridinilo, pirrolilo, metilsulfonamido, carbamoil fenilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo, 3,5-dimetilisoxazolilo, carboximatoxi, hidroxiacetamido, metoxiacetamido, sulfamoilo, piperazinilo, oxoimidazolidinilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, metilpirazolilo, fenilo, tiazolilo, hidroxicarbamoilo, ciclopropilimidazolilo, carboxi, metilamino, metoximetilo, dimetilamino, hidroximetilimidazolilo, oxooxazolidinilo, formamido, hidroxifenilo y tiofenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en

4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, tiazol-5-ilo, 4-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-bromofenilo, 4-(furan-3-il)fenilo, fenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 4-yodofenilo, 3-metoxifenilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo, 5-carbamoiltiofen-2-ilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-(trifluorametil)fenilo, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)fenilo, 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-ureidofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 4-(metilsulfonamido)fenilo, 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, naftalen-2-ilo, 3'-carbamoilbifenil-4-ilo, 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(carboximetoxi)fenilo, 4-(2-hidroxiacetamido)fenilo, 4-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-sulfamoilfenilo, 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenilo, 4-etoxifenilo, 4-(metilsulfinil)fenilo, 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(furan-2-il)fenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, 4-amino-3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromotiofen-2-ilo, bifenil-4-ilo, 2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-ilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 4-carbamoil-2-metilfenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 3,5-dimetil-4-nitrofenilo, 4-amino-3,5-dimetilfenilo, 2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-ilo, 2-etoxi-4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-(tiazol-5-il)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-(hidroxicarbamoil)fenilo, 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-cloro-2-etoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-metoxifenilo, 2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-3-ilo, 4-hidroxi-3-metilfenilo, 2-carbamoil-4-clorofenilo, 2-acetamido-4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, ácido benzoico, 2,4-dimetoxifenilo, 4-cloro-2-propoxifenilo, 4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilamino)fenilo, 4-cloro-2-(metoximetil)fenilo, 4-hidroxi-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-(dimetilamino)fenilo, 4-(2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-ilo, 4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-bromotiazol-2-ilo, 4-bromotiazol-2-ilo, 5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-cloro-2-formamidofenilo, 3-clorotiofen-2-ilo, 4-formamido-2-metoxifenilo, 3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo, 5-(4-hidroxifenil)tiofen-2-ilo, 4-(tiofen-3-il)fenilo, 5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo, 4-clorotiofen-2-ilo, 5-bromo-4-clorotiofen-2-ilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo y 5-bromofuran-2-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, tiazol-5-ilo, 4-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-bromofenilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 4-yodofenilo, 3-metoxifenilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, 4-(metiltio)fenilo, 4-nitrofenilo, 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo, 5-carbamoiltiofen-2-ilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenilo,

- 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)fenilo, 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-ureidofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo, 4-(metilsulfonamido)fenilo, 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilo, naftalen-2-ilo, 3'-carbamoilbifenil-4-ilo, 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(carboximetoxi)fenilo, 4-(2-hidroxiacetamido)fenilo, 4-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-sulfamoilfenilo, 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenilo, 4-etoxifenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(furan-2-il)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-(furan-3-il)fenilo, 2-metoxiprimidin-5-ilo, 2-metil-4-(metilsulfonamido)fenilo, 4-amino-3-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromotiofen-2-ilo, bifenil-4-ilo, 2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-ilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 4-carbamoil-2-metilfenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 3,5-dimetil-4-nitrofenilo, 4-amino-3,5-dimetilfenilo, 2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-ilo, 2-etoxi-4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-(tiazol-5-il)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-(hidroxycarbamoil)fenilo, 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-cloro-2-etoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-metoxifenilo, 2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo, 5-bromotiofen-3-ilo, 4-hidroxi-3-metilfenilo, 2-carbamoil-4-clorofenilo, 2-acetamido-4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, ácido benzoico, 2,4-dimetoxifenilo, 4-cloro-2-propoxifenilo, 4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenilo, 4-cloro-2-(metilamino)fenilo, 4-cloro-2-(metoximetil)fenilo, 4-hidroxi-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-(dimetilamino)fenilo, 4-(2-hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-ilo, 4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-bromotiazol-2-ilo, 4-bromotbiazol-2-ilo, 5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo, 4-cloro-2-formamidofenilo, 3-clorotiofen-2-ilo, 4-formamido-2-metoxifenilo, 3-bromo-5-metoxitiofen-2-ilo, 5-(4-hidroxifenil)tiofen-2-ilo, 4-(tiofen-3-il)fenilo, 5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo, 4-clorotiofen-2-ilo, 5-bromo-4-clorotiofen-2-ilo, 5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-ilo y 5-bromofuran-2-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(tiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 35 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoyl)-2,6-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 40 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-aminofenil)-1-[4-carbamoil-2-metilfenil]-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(furan-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 45 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5 fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cianofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 50 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-etilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-yodofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 55 ácido 3-(5-[benzo[d]tiazol-6-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 60 ácido 3-(5-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 65 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-carbamoiltiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

- ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-carbamoilpbenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 5 ácido 3-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 10 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico;
 ácido 3-(1-(4-amino-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 4-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-1-il)-3-metilbenzoico;
 15 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metil-sulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 20 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(naftalen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3'-carbamoilbifenil-4-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)feil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 25 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(carboximatoxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metoxiacetamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 30 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(aminometil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 35 ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-(dmietilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-(2-metoxietilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 40 ácido 3-(1-(4-(2-hidroxiethylcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(2-cloro-4-hidroxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 45 ácido 3-(1-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)-fenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 50 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiófen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(furan-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cianofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo;
 55 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-acetamido-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 60 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-propionamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-metoxiacetamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-amino-3-clorofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 65 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromotiófen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metil-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

- ácido 3-(5-(bifenil-4-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 5 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-carbamoil-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 10 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 15 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetil-4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 20 ácido 3-(5-(4-ainmo-3,5-dimetilfenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)tiazol-4-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 25 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 30 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(hidroxicarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridazin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 35 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(pirimidin-5-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-fluoro-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-etoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 40 ácido 3-(5-(5-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromo-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 45 ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(4-(2-metoxiacetamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-bromotiofen-3-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 50 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-carbamoil-4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(2-acetamido-4-clorofenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 4-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-il)benzoico;
 55 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(2,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(2-metoxiacetamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(metoximetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 60 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-(dimetil-amino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 65 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-bromotiazol-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

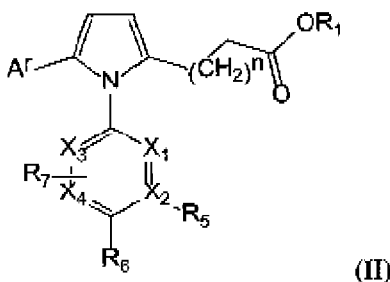
- ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 5 ácido 3-(5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-acetamido-2-metilfenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-etil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-cloro-2-formamidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 10 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(3-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-formamido-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(3-bromo-5-metoxitiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(4-hidroxifenil)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 15 ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 2-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-(tiofen-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)acético;
 ácido 3-(5-(4-bromofenil)-1-(2-metil-4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)furan-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 20 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-clorotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-bromo-4-clorotiofen-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromotiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)furan-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 25 ácido 3-(5-(5-bromofuran-2-il)-1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(2-metil-4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-bromopbenil)-1-(2-metil-4(sulfa-moilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-metil-4(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 30 ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2-metil-4(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-2-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.

8. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento.

10. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para un método de tratamiento de un trastorno seleccionado entre: trastornos pulmonares asociados a hipoxemia y/o constricción del músculo liso en los pulmones y/o infección pulmonar y/o lesión pulmonar, enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiaca, incluyendo afecciones tales como hipertensión, síndromes isquémicos coronarios, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, glaucoma, enfermedades **caracterizadas por** angiogénesis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca trombosis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca reestenosis, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades en las que existe riesgo de que se produzca apoptosis, impotencia, obesidad causada por alimentación como respuesta a ansias por alimentos, ictus, lesión por reperfusión y trastornos en los que es beneficioso el acondicionamiento previo del corazón o del cerebro para protección con NO frente a sucesos isquémicos posteriores.

11. Un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde

el arilo es un sistema de anillo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros; y heteroarilo es un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo, sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sustituyentes para arilo y heteroarilo, se seleccionan entre el grupo que consiste en: -halo, -OR^e, -OC(O)R^e, -NR^eR^{e'}, -SR^e, -R^e, -CN, -NO₂, -C(O)₂R^eR^{e'}, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^{e'}, -NR^eC(O)R^{e'}, -NR^eCO₂R^{e'}, -NR^eC(O)NR^eR^{e'}, -NR^eSO₂NR^eR^{e'}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^eC(NH₂)=NH, -MH-C(NH₂)=NR^e, -S(O)R^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^{e'}, -NR^eSO₂R^{e'}, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático, y donde R^e, R^{e'} y R^{e''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido, ariloxi alquilo (C₁-C₄) no sustituido y arilo monosustituido, heteroarilo monosustituido;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde arilo, heteroarilo y los sustituyentes para arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente;

X₁ - X₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en C y N;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₆, carboxilo, alquilhidroxi C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y cicloalcoxilo C₃-C₆;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido, alquilcarbamoilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, amino, CF₃, carboxilo, ureido, sulfamoilamino, 2-amino-2-oxoetilo, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, arilamino, heteroarilamino, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₆, 1H-imidazol-1-ilo y 2-metil-1H-imidazol-1-ilo; o como alternativa R₅ y R₆ forman juntos un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxilo C₃-C₆;

n es 0-3;

en donde R₅ puede ser hidrógeno solo cuando al menos uno de X₁ - X₄ es N;

y además en donde X₁ y X₃ deben ser CH o N a menos que R₅ y R₆ formen juntos un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o al menos uno de X₁- X₄ es N;

y en donde Ar excluye indazol-3-ilo sustituido o no sustituido y 1H-pirazol[3,4-b]piridilo sustituido o no sustituido; con las siguientes condiciones:

condición IIa: cuando todos los X son C y uno de R₅, R₆ o R₇ es carboxilo, metilsulfonamido o sulfamoilo, entonces Ar no puede ser fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido o fenilalquenoilo-(C₂-C₆); y

condición IIb: cuando todos los X son C y uno de R₅, R₆ o R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno o metilo, entonces Ar no puede ser 4-hidroxifenilo o 4-aciloxi C₁-C₆-fenilo; y

condición IIc: cuando todos los X son C y R₅ es metilo, Cl, hidroxilo, trifluorometilo y R₆ es metilo, metoxi, carboxietilo, Cl o carboxipropilo y n es 1, entonces Ar no puede ser fenilo, 4-metil fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-halo-fenilo o tiofenilo; y

condición IId: cuando todos los X son C y R₅ y R₆ forman juntos un anillo heterocíclico y el sistema de anillo bicíclico resultante es benzo[d]tiazol sustituido en la posición 2 con alquilo C₁-C₃, entonces Ar no puede ser fenilo, 4-F-fenilo, 4-metoxi-fenilo o tiofenilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo y tiazolilo sustituido.

13. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(1-oxoisoindolin-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(5-carbamoilpiridin-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(6-carbamoilpiridini-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(1,3-dioxoisoindolin-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(1H-indazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;

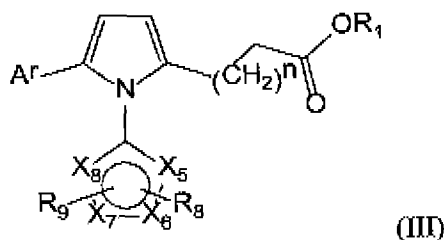
- ácido 3-(1-(1H-indazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(quinolin-6-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 5 ácido 3-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(3-cloro-4-cianofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoil-3-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 10 ácido 3-(1-(isoquinolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(isoquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(1H-indol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(2-oxoindolin-5-il)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 15 ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 20 ácido 5-(2-(2-carboxietil)-5-fenil-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibenzoico;
 ácido 3-(1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 25 ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

- 30 15. Un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 11 para su uso en un método de tratamiento.

16. Un método de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, comprendiendo el método la etapa de combinar un compuesto de Fórmula II como se ha definido en la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

- 35 17. Un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 40 en la que

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde el arilo es un sistema de anillo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros; y el heteroarilo es un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan entre el grupo que consiste en: -halo, -OR^e, -OC(O)R^e, -NR^eR^e, -SR^e, -R^e, -CN, -NO₂, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eCO₂R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eSO₂NR^eR^e, -NHC(NH₂)=NH, -NR^eC(NH₂)=NH, -NN-C(NH₂)=NR^e, -S(O)R^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^e, -NR^eSO₂R^e, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático, y

en donde R^e, R^{e'} y R^{e''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₄) no sustituido, arilo monosustituido y heteroarilo monosustituido;

45 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde arilo, heteroarilo y los sustituyentes para arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente;

X₅-X₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, C y S, en donde al menos uno X debe ser N o S;

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo, sulfamoilo sustituido, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, amino, CF₃, carboxilo, ureido, sulfamiloamino, 2-amino-2-oxoetilo, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, arilamino, heteroarilamino, alcoxilo C₁-C₆, cicloalcoxilo C₃-C₆, arilo, ariloxilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y cero si X₅-X₈ son todos N, en donde arilo, heteroarilo y los sustituyentes para arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente;

n es 0-3;

en donde Ar excluye indazol-3-ilo sustituido o no sustituido y 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo sustituido o no sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo, tiazolilo sustituido, arilo bicíclico, arilo bicíclico sustituido, heteroarilo bicíclico y heteroarilo bicíclico sustituido.

19. El compuesto de la reivindicación 17 seleccionado entre el grupo que consiste en:

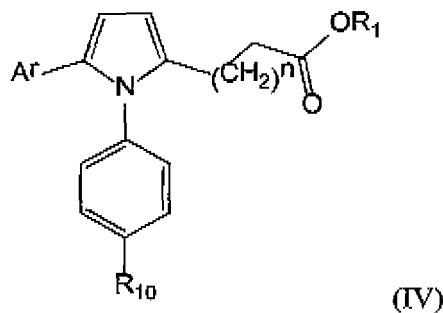
ácido 3-(1-(5-carbamoilhiophen-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(5-carbamoiltiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-carbamoiltiofen-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(5-carbamoiltiofen-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico;
 ácido 3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y
 ácido 3-(1-(4-carbamoiltiazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 17 para su uso en un método de tratamiento.

22. Un método de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, comprendiendo el método la etapa de combinar un compuesto de fórmula III como se ha definido en la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

23. Un compuesto de fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado entre: trastornos pulmonares asociados a hipoxemia y/o constricción del músculo liso en los pulmones y/o infección pulmonar y/o lesión pulmonar, enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiaca, incluyendo afecciones tales como hipertensión, síndromes coronarios isquémicos, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, glaucoma, enfermedades **caracterizadas por** angiogénesis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca trombosis, trastornos en los que existe riesgo de que se produzca reestenosis, enfermedades en las que existe riesgo de que se produzca apoptosis, impotencia, obesidad causada por alimentación como respuesta a ansias por alimentos, ictus, lesión por reperfusión y trastornos en los que es beneficioso el acondicionamiento previo del corazón o del cerebro para protección con NO frente a sucesos isquémicos posteriores.; comprendiendo el método inhibir GSNOR en sujeto que lo necesita:



en la que

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, and heteroarilo sustituido, en el que

arilo es un sistema de anillo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros; y heteroarilo es un

anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan entre el grupo que consiste en: -halo, -OR^{e'}, -OC(O)R^{e'}, -NR^{e'}R^{e''}, -SR^{e'}, -R^{e'}, -CN, -NO₂, -CQ₂R^{e'}, -C(O)NR^{e'}R^{e''}, -C(O)R^{e'}, -OC(O)NR^{e'}R^{e''}, -NR^{e''}C(O)R^{e'}, -NR^{e'}CO₂R^{e'}, -NR^{e''}C(O)NR^{e'}R^{e''}, -NR^{e''}SO₂NR^{e'}R^{e''}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^{e'}C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^{e'}, -S(O)R^{e'}, -SO₂R^{e'}, -SO₂NR^{e'}R^{e''}, -NR^{e'}SO₂R^{e'}, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en donde R^{e'}, R^{e''} y R^{e'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido, ariloxialquilo (C₁-C₄) no sustituido, arilo monosustituido y heteroarilo monosustituido;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en donde arilo, heteroarilo y los sustituyentes para arilo y heteroarilo son como se han definido anteriormente;

R₁₀ es hidroxilo, carbamoilo, ureido, sulfamoilamino, 2-amino-2-oxoetil, acetilo, hidroxietilo, piridin-3-ilamino, piridin-4-ilamino, 1-metilpirrolidin-3-iloxi, trifluoroacetilo, tmidazol-1-ilo, acetamido, metilsulfamido, 2-axooxazolidin-3-ilo, 2-hidroxietilamino y metilcarbamoilo;

n es 0-3;

en donde Ar excluye indazol-3-ilo sustituido o no sustituido y 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo sustituido o no sustituido; con la siguiente condición:

condición IVa: cuando R₁₀ es hidroxilo o carbamoilo, Ar no puede ser fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-halo-fenilo o tiofenilo cuando n es 0 o 1.

24. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiofenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, tiazolilo y tiazolilo sustituido.

25. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar se selecciona entre fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenilo, 1H-imidazol-1-il-fenilo, 2-metil-1H-imidazol-1-il-fenilo, 1H-imidazol-1-il-tiofen-2-ilo y 2-metil-1H-in-imidazol-1-il-tiofen-2-ilo.

26. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en: ácido 3-(1-(4-carbamoilfenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-fenil-1-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-fenil-1-(4-(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico;

3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 2-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pyrol-2-il)acético; ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-acetilfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-(1-hidroxietil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-4-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-fenil-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-carbamilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido 3-(1-(4-(2-hidroxietilamino)fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y ácido 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-ilo), 1H-pirrol-2-il)propanoico.

27. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: ácido
 3-(1-(4-carbamoilfenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-fenil-1-(4-ureidofenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-fenil-1-(4-(sulfamoilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 5 3-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-(2-amino-1-oxoetil)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-metoxi-fenil)-1-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 2-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)acético; ácido
 10 3-(5-(4(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-(1-hidroxi-etil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 15 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(piridin-4-ilamino)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3(5-fenil-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-metoxifenil)-1-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 20 3-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-carbamoilfenil)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 25 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)phrnil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(5-(2-metoxi-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-acetamidofenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 30 3-(5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(4-(metilsulfoniamido)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; ácido
 3-(1-(4-(2-hidroxi-etil-amino)fenil)-5-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico; y ácido
 3-(1-(4-hidroxifenil)-5-(5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 junto con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 35 29. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento.
- 40 30. Un método de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, comprendiendo el método la etapa de combinar un compuesto como se ha definido en la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.