

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/40 (2011.01) **C07D 207/325** (2011.01)
C07D 207/333 (2011.01) **C07D 407/04**
(2011.01)
C07D 409/04 (2011.01) **C07D 401/04** (2011.01)
A61K 31/4025 (2011.01) **A61P 3/06**
(2011.01)

(22) Data de pedido: **2002.07.25**

(30) Prioridade(s): **2001.07.26 IN MU07112001**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.05.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.05.04**
142/2011

(73) Titular(es):

CADILA HEALTHCARE LIMITED
ZYDUS TOWER, SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDEBAD 380 015, GUJARAT **IN**

(72) Inventor(es):

VIDYA BHUSHAN LOHRAY **IN**
BRAJ BHUSHAN LOHRAY **IN**
VIJAY KUMAR BAROT **IN**
SAURIN KHIMSHANKAR RAVAL **IN**
PREETI SAURIN RAVAL **IN**

(74) Mandatário:

FRANCISCO NOVAES CUNHA BRITO SOTO MAIOR DE
ATAYDE
AV. DUQUE D'AVILA, N.º 32, 1º ANDAR 1000-141 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS COMPOSTOS PIRROLE COM ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS E HIPOCOLESTEROLÉMICAS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E A SUA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA**

(57) Resumo:

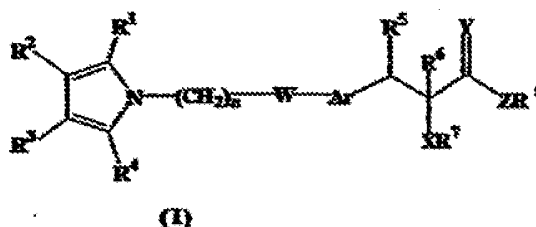
A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A NOVOS COMPOSTOS DE PIRROLE SUBSTITUÍDOS, SEUS DERIVADOS, SEUS ANÁLOGOS, SUAS FORMAS TAUTOMÉRICAS, SEUS ESTEREOISÓMEROS, SUAS FORMAS POLIMORFAS, SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, SEUS SOLVATOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS QUE OS CONTÊM. PARTICULARMENTE, A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A NOVOS COMPOSTOS DE PIRROLE SUBSTITUÍDOS COM A FÓRMULA GERAL (I), SEUS ANÁLOGOS, SEUS DERIVADOS, SUAS FORMAS POLIMORFAS, SUAS FORMAS TAUTOMÉRICAS, SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, SEUS SOLVATOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM. A INVENÇÃO TAMBÉM DIZ RESPEITO AO PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS, DE UMA COMPOSIÇÃO QUE CONTÉM TAL COMPOSTO E DO USO DE TAL COMPOSTO E COMPOSIÇÃO EM MEDICINA. OS COMPOSTOS BAIXAM OS NÍVEIS DE TRIGLICÉRIDOS NO SANGUE E PODEM SER ÚTEIS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE, HIPERLIPIDEMIA, HIPERCOLESTEROLEMIA, SÍNDROME X E DIABETES.

DESCRIÇÃO

<u>EPÍGRAFE:</u>	<u>"NOVOS COMPOSTOS PIRROLE COM ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS E HIPOCOLESTEROLÉMICAS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E A SUA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA"</u>
------------------	---

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos compostos hipolipidêmicos e hipocolesterolêmicos, como definido na reivindicação 1 os quais estão incluídos na fórmula geral (I).



Os compostos da fórmula geral (I) baixam ou modulam os níveis de triglicéridos e/ou níveis de colesterol e/ou lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e aumentam os níveis de HDL no plasma e, por isso, são úteis no combate a diferentes condições médicas, onde o referido abaixamento (e aumento) é benéfico. Assim, poderá ser usado no tratamento e/ou profilaxia da obesidade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensão, casos de doença aterosclerótica, restenose vascular, diabetes e muitas outras condições relacionadas. Os compostos da fórmula geral (I) são úteis na prevenção ou redução do risco de desenvolvimento que conduz a doenças e condições tais como doenças cardiovasculares ateroscleróticas,

AVC, doenças cardíacas das coronárias, doenças cerebrovasculares, doenças dos vasos periféricos e desordens relacionadas.

Estes compostos de fórmula geral (I) são úteis para o tratamento e/ou profilaxia de desordens metabólicas livremente definidas como Síndrome X. As particularidades características da Síndrome X incluem a resistência à insulina inicial seguida por hiperinsulinemia, dislipidemia e tolerância à glucose reduzida. A tolerância à glucose pode conduzir à diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM, Diabetes Tipo 2), que é caracterizada por hiperglicemia, que se não for controlada pode conduzir a complicações diabéticas ou desordens metabólicas causadas pela resistência à insulina. A diabetes já não é considerada como estando apenas associada com o metabolismo da glucose, mas afecta parâmetros anatómicos e fisiológicos, a intensidade dos quais varia dependendo sobretudo de estágios/duração e gravidade do estado diabético. Os compostos desta invenção também são úteis na prevenção, progressão lenta ou interrupção ou redução do risco das desordens acima mencionadas conjuntamente com as doenças secundárias resultantes tais como as doenças cardiovasculares, como arteriosclerose, aterosclerose; retinopatia diabética, neuropatia diabética e doença renal incluindo nefropatia diabética, glomerulonefrite, esclerose glomerular, síndrome nefrótica, nefrosclerose hipertensiva e estágio final de doenças renais, como microalbuminúria e albuminúria, que pode resultar em hiperglicemia ou hiperinsulinemia.

Os compostos da presente invenção podem ser úteis como inibidores da aldose redutase; para melhoria das funções cognitivas na demência, e no tratamento e/ou profilaxia de desordens tais como psoríase, síndrome dos ovários poliquísticos (PCOS), cancro, osteoporose, resistência à leptina, inflamação ou doenças intestinais inflamatórias,

xantoma, pancreatite, distrofia miotónica, disfunção das células endoteliais e hiperlipidemia.

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento das doenças aqui mencionadas, sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes hipoglicémicos, antihiperglicémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteínémicos, antioxidantes, antihipertensivos, tais como inibidor CoA redutase HMG, fibrato, estatinas, glitazonas, sulfonilureias, insulina, inibidores α -glicosidase, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol ou probucol, e similares.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A hiperlipidemia tem sido reconhecida como o maior factor de risco de doenças cardiovasculares devido a aterosclerose. A aterosclerose e outras tais como as doenças vasculares periféricas afectam a qualidade de vida duma quantidade significativa da população mundial. A terapia pretende baixar o colesterol LDL elevado no plasma, lipoproteína de baixa densidade e triglicéridos no plasma de modo a prevenir ou reduzir o risco de ocorrência de doenças cardiovasculares. A etiologia detalhada da aterosclerose e doenças das artérias coronárias está discutida por Ross e Glomset [New Engl. J. Med., 295, 369-377 (1976)]. O colesterol no plasma é geralmente encontrado na forma esterificada com várias lipoproteínas no soro e vários estudos têm sugerido uma relação inversa entre o nível do colesterol HDL no soro e o risco de ocorrência de doença cardiovascular. Muitos estudos têm sugerido um aumento do risco de doenças das artérias coronárias (CAD) devido aos níveis elevados de colesterol LDL e VLDL [Stampfer et al., N. Engl. J. Med., 325, 373-381 (1991)]. Os outros estudos ilustram os efeitos protectores de HDL contra a progressão da aterosclerose. Assim, HDL tem-se tornado num factor crucial no tratamento de doenças com os

níveis aumentados de colesterol [Miller et. al., Br. Med. J. 282, 1741-1744 (1981); Picardo et al., Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1986); Macikinnon et al., J. Biol. Chem. 261, 2548-2552 (1986)].

A diabetes está associada com várias complicações e também afecta um número elevado de população. Esta doença está normalmente associada com outras doenças tais como obesidade, hiperlipidemia, hipertensão e angina. Está bem determinado que o tratamento inadequado pode agravar tolerância à glucose diminuída e resistência à insulina, conduzindo, por isso, à diabetes clinicamente evidente. Além disso, os pacientes com resistência à insulina e diabetes tipo 2 têm, muitas vezes, os triglicéridos aumentados e baixas concentrações de colesterol HDL e, por isso, têm maior risco de doenças cardiovasculares. A presente terapia para estas doenças inclui sulfonilureias e biguanidas conjuntamente com insulina. Este tipo de terapia com fármacos pode conduzir a hipoglicemia de suave a severa, que pode levar ao coma ou, em alguns casos, pode levar à morte, como resultado do controlo glicémico insatisfatório por estes fármacos. As recentes adições de fármacos no tratamento da diabetes são a tiazolidinedionas, fármacos com acção de sensibilização a insulina. As tiazolidinedionas são prescritas sozinhas ou em combinação com outros agentes anti-diabéticos como troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona. Estes são úteis no tratamento da diabetes, metabolismo lipídico mas suspeita-se que tenham um potencial de indução de tumor e que causem disfunção hepática, que pode levar a insuficiência hepática. Além disso, ocorreram efeitos secundários graves indesejáveis em estudos em animal e/ou seres humanos que incluíram hipertrofia cardíaca, diluição sanguínea e toxicidade hepática em algumas glitazonas a progredirem para ensaios humanos avançados. O inconveniente é considerado como sendo idiossincrático. Presentemente, existe uma necessidade

de fármacos seguros e eficazes, para tratar a resistência à insulina, diabetes e hiperlipidemia. [Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes: 109(4), S548-9 (2001)].

A obesidade é outro dos maiores problemas de saúde sendo associado com o aumento da morbilidade e mortalidade. É uma desordem metabólica, em que o excesso de gordura é acumulado no corpo. Embora a sua etiologia seja pouco clara, as características gerais incluem um excesso de ingestão de calorias quando comparado com o seu consumo. Várias terapias tais como dieta, exercício, supressão do apetite, inibição da absorção de gordura, etc., têm sido usadas para combater a obesidade. No entanto, são essenciais mais terapias eficientes para tratar esta anormalidade uma vez que a obesidade está intimamente relacionada com várias doenças tais como doença cardíaca coronária, AVC, diabetes, gota, osteoartrite, hiperlipidemia e fertilidade reduzida. E também conduz a problemas psicológicos e sociais. [Nature Reviews: Drug Discovery: 1(4), 276-86 (2002)].

O Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma (PPAR) é um membro da família do receptor esteróide/retinóide/ hormona da tiróide. Foram identificados PPAR α , PPAR γ e PPAR δ como subtipos de PPARs. Revisões exaustivas com respeito ao PPAR, no seu papel em diferentes condições de doença estão abundantemente publicadas [Endocrine Reviews, 20(5), 649-688 (1999); J. Medicinal Chemistry, 43(4), 58-550 (2000); Cell, 55, 932-943 (1999); Nature, 405, 421-424 (2000); Trends in Pharmacological Sci., 469-473 (2000)]. Descobriu-se que a activação de PPAR γ tem um papel central na iniciação e regulação na diferenciação dos adipócitos [Endocrinology 135, 798-800, (1994)] e homeostase da energia [Cell, 83, 803-812 (1995); Cell, 99, 239-242 (1999)]. Os agonistas de PPAR γ podem estimular a diferenciação terminal dos precursores de

adipócitos e causam variações morfológicas e moleculares características de um estado menos maligno, mais diferenciado. Durante a diferenciação do adipócito, várias proteínas altamente especializadas são induzidas, que estão envolvidas no armazenamento e metabolismo dos lípidos. É aceite que a activação de PPAR γ conduz à expressão do gene CAP [Cell biology, 95, 14751-14756, (1998)], no entanto, a ligação exacta a partir da activação de PPAR γ para as variações no metabolismo da glucose e diminuição da resistência da insulina nos músculos ainda não é clara. PPAR α está envolvido na estimulação β -oxidação de ácidos gordos [Trends Endocrine. Metabolism, 4, 291-296 (1993)] que resulta na redução de ácidos gordos livres em circulação no plasma [Current Biol., 5, 618-621 (1995)]. Recentemente, o papel de activação de PPAR γ na diferenciação terminal dos precursores dos adipócitos tem sido implicado no tratamento do cancro. [Cell, 79, 1147-1156 (1994); Cell, 377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470 (1998); Carcinogenesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad Sci., 94, 237-241 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352 (1998)]. Uma vez que o PPAR γ seja expresso em determinadas células consistentemente, os agonistas de PPAR γ podem conduzir a quimioterapia não tóxica. Existe uma evidência crescente que os agonistas de PPAR também podem influenciar o sistema cardiovascular através dos receptores de PPAR bem como directamente por modulação da função das paredes dos vasos [Med. Res. Rev., 20 (5), 350-366 (2000)].

Tem-se descoberto que os agonistas de PPAR α são úteis no tratamento da obesidade (WO 97/36579). Tem-se sugerido que os dois agonistas de PPAR α e γ são úteis para a Síndrome X (WO 97/25042). Os agonistas PPAR γ e inibidores da HMG-CoA redutase

exibiram sinergismo e indicaram a utilidade da combinação no tratamento da aterosclerose e xantoma (EP 0753 298).

A leptina é uma proteína que quando ligada a receptores de leptina está envolvida no envio do sinal de saturação ao hipotálamo. A resistência à leptina pode, por isso, levar ao excesso de ingestão de alimentos, reduzido consumo de energia, obesidade, tolerância à glucose diminuída e diabetes [Science, 269, 543-46 (1995)]. Tem sido descrito que sensibilizadores da insulina baixam a concentração de leptina no plasma [Proc. Natl. Acad Sci. 93, 5793-5796 (1996): WO 98/02159)].

Têm sido descritos vários compostos pertencentes a ácidos β -aril- α -hidroxipropanóico e seus derivados como sendo úteis no tratamento da hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiperglicemia [US 5,306,726, US 5,985,884, US 6,054,453, US 6,130,214, EP 90 3343, PCT publicações Nos. WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257].

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

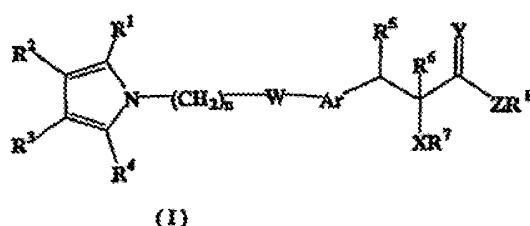
O objectivo desta invenção é desenvolver novos compostos incluídos na fórmula geral (I) usados como agentes hipocolesterolémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteínémicos, anti-obesidade e anti-hiperglicémicos que podem ter um efeito de abaixamento do peso corporal adicional e efeito benéfico no tratamento e/ou profilaxia de doenças causadas por hiperlipidemia, doenças classificadas como síndrome X e aterosclerose.

O objectivo principal da presente invenção é fornecer novos ácidos β -aril- α -propanóico substituídos incluídos na fórmula geral (I).

Outro objectivo da presente invenção é fornecer novos ácidos β -aril- α -propanóico substituídos incluídos na fórmula geral (I), tendo actividades aumentadas, sem efeitos tóxicos ou com reduzido efeito tóxico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Assim, a presente invenção descreve os compostos incluídos na fórmula geral (I),



em que R^2 e R^3 representam hidrogénio, e R^1 , R^4 podem ser os mesmos ou diferentes, e independentemente representam hidrogénio, haloalquilo, perhaloalquilo, nitro, ciano, formilo, ou grupos substituídos ou não substituídos seleccionados a partir de alquilo(C_1-C_6) linear ou ramificado, alcenilo(C_2-C_6) linear ou ramificado, alcinilo(C_2-C_6) linear ou ramificado, cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalcenilo(C_3-C_7), arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo(C_1-C_6), heteroaralquilo(C_1-C_6), acilo, aciloxi, ácido carboxílico e seus derivados tais como ésteres e amidas, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-substituído ou di-substituído, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil(C_1-C_6)tio, tioalquilo(C_1-C_6), ariltio, derivados de grupos sulfenilo e sulfonilo, ácido sulfónico e seus derivados;

n representa o número inteiro 2,

W representa O, S ou NR^9 , onde R^9 representa hidrogénio, grupos alquilo(C_1-C_6) ou arilo;

Ar representa um grupo aromático, heteroaromático, bivalente, simples ou fundido, substituído ou não substituído;

R⁵ e R⁶ representam cada um hidrogénio ou em conjunto representam uma ligação;

X representa O ou S;

R⁷ representa hidrogénio, grupos perfluoroalquilo(C₁-C₁₂), substituídos ou não substituídos seleccionados a partir de grupos lineares ou ramificados de alquilo(C₁-C₁₂), cicloalquilo(C₃-C₆), arilo, aralquilo(C₁-C₁₂), heteroarilo, heteroaralquilo(C₁-C₁₂), heterociclilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo ou acilo;

Y representa O ou S;

Z representa O, S ou NR¹⁰ onde R¹⁰ representa hidrogénio ou grupos substituídos ou não substituídos seleccionados a partir dos grupos alquilo(C₁-C₆), arilo, aralquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), heteroarilo ou heteroaralquilo(C₁-C₆);

R⁸ representa hidrogénio, grupos substituídos ou não substituídos seleccionados a partir de grupos lineares ou ramificados de alquilo(C₁-C₆), arilo, aralquilo(C₁-C₆), heteroarilo, heteroaralquilo(C₁-C₆), heterocililo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo ou alquilaminoalquilo;

R¹⁰ e R⁸ em conjunto podem formar estrutura de anel heterocíclico de 5 ou 6 membros substituídos ou não substituídos com um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de O, N ou S.

Os vários grupos, radicais e substituintes usados em qualquer altura da especificação são descritos nos parágrafos seguintes, a menos que esteja especificamente descrito de outro modo:

O termo "alquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical linear ou ramificado com um

a doze carbonos, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo e similares.

O termo "alcenilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical linear ou ramificado com um a doze carbonos, tais como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo e similares. O termo "alcenilo" inclui dienos e trienos de cadeias lineares e ramificadas.

O termo "alcinilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical linear ou ramificado com um a doze carbonos, tais como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, e similares. O termo "alcinilo" inclui di- e tri-inos.

O termo "cicloalquilo(C₃-C₇)" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical com três a sete carbonos, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo e similares.

O termo "cicloalcenilo(C₃-C₇)" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical com três a sete carbonos, tais como ciclopropenilo, 1-ciclobutenilo, 2-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, e similares.

O termo "alcoxi" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical alquilo, como definido acima, directamente ligado a um átomo de oxigénio, tal como

metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, e similares.

O termo "alcenoxi" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical alcenilo, como definido acima, ligado a um átomo de oxigénio, tal como viniloxi, aliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi, e similares.

O termo "cicloalcoxi(C₃-C₇)" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical com três a sete carbonos, tais como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi e similares.

O termo "halo" ou "halogéneo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, tais como "haloalquilo", "perhaloalquilo" etc., refere-se a um grupo flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo "haloalquilo" denota um radical alquilo, como definido acima, substituído com um ou mais halogéneos tais como perhaloalquilo, mais preferivelmente, perfluoroalquilo(C₁-C₆) tais como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ou hexilo, mono ou polihalo substituído. O termo "haloalcoxi" denota um haloalquilo, como definido acima, ligado directamente a um átomo de oxigénio, tal como grupos fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi cloroetoxi, e similares. O termo "perhaloalcoxi" denota um radical perhaloalquilo, como definido acima, ligado directamente a um átomo de oxigénio, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, e similares.

O termo "arilo" ou "aromático" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um sistema aromático opcionalmente substituído com um, dois ou três anéis em que tais anéis podem estar ligados uns aos outros de modo pendente ou podem ser fundidos, tal como fenil, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo, e similares. O termo "aralquilo" denota um grupo alquilo, como definido acima,

ligado a um arilo, tal como benzilo, fenetilo, naftilmetilo, e similares.

O termo "ariloxi" denota um radical arilo, como definido acima, ligado a um grupo alcoxi, tal como fenoxi, naftiloxi e similares, que podem ser substituídos. O termo "aralcoxi" denota um radical arilalquilo, como definido acima, tal como benziloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi, e similares, que podem ser substituídos. O termo "heterociclilo" ou "heterocíclico" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais pretende incluir radicais em forma de anel saturado, parcialmente saturado e insaturado, os heteroátomos seleccionados a partir de nitrogénio, enxofre e oxigénio. Exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem aziridinilo, azetidínilo, benzotiazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, e similares; exemplos de radicais heterocíclicos parcialmente saturados incluem dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazole, e similares.

O termo "heteroarilo" ou "heteroaromático" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa radicais heterocíclicos de 5 a 6 membros insaturados opcionalmente substituídos com um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de O, N ou S, ligados a um grupo arilo, tal como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzopiraniilo, benzofuraniilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo,

benzotiazinilo, benzotiazinonilo, benzoxazolilo, benzotizaolilo, benzimidazolilo, e similares.

O termo "heterociclilalquilo(C₁-C₁₂)" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa um grupo heterociclilo, como definido acima, substituído com um grupo alquilo de um a doze carbonos, tal como pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo, morfolinoalquilo, tiomorfolinoalquilo, oxazolinoalquilo, e similares, que podem ser substituídos. O termo "heteroaralquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo heteroarilo, como definido acima, ligado a uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1 a 6 carbonos, tal como (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-tienil)metilo, (3-tienil)metilo, (2-piridil)metilo, 1-metil-1-(2-pirimidil)etilo e similares. Os termos "heteroariloxi", "heteroaralcoxi", "heterocicloxi", "heterocililalcoxi" denotam grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocililalquilo respectivamente, como definidos acima, ligados a um átomo de oxigénio.

O termo "acilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um radical com um a oito carbonos tal como formilo, acetilo, propanoílo, butanoílo, isobutanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, benzoílo e similares, que podem ser substituídos. O termo "aciloxi" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um radical acilo, como definido acima, ligado directamente a um átomo de oxigénio, tal como acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, iso-butanoiloxi, benzoiloxi e similares.

O termo "acilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo acilo como definido anteriormente ligado a um grupo amino e pode ser CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₄H₉CONH, C₆H₅CONH e similares, que podem ser substituídos. O termo "amino mono-substituído" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa um

grupo amino, substituído com um grupo seleccionado entre grupos alquilo (C_1-C_6), alquilo substituído, arilo, arilo substituído ou arilalquilo. Exemplos de grupo monoalquilamino incluem metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, n-pentilamina e similares e podem ser substituídos.

O termo "amino di-substituído" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo amino, substituído com dois radicais que podem ser os mesmos ou diferentes seleccionados a partir de grupos alquilo (C_1-C_6), alquilo substituído, arilo, arilo substituído, ou arilalquilo, tais como dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetilamino e similares e podem ser substituídos.

O termo "arilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um grupo arilo, como definido acima, ligado através de amino com uma ligação de valência livre a partir do átomo de nitrogénio, tal como fenilamino, naftilamino, N-metil anilino e similares e podem ser substituídos.

O termo "aralquilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo arilalquilo como definido acima ligado através de amino com uma valência de ligação livre a partir do átomo de nitrogénio por exemplo, benzilamino, fenetilamino, 3-fenilpropilamino, 1-naftilmetilamino, 2-(1-naftil)etilamino e similares e podem ser substituídos.

O termo "oxo" ou "carbonilo" aqui usado, sozinho ($-C=O-$) ou em combinação com outros radicais, tais como "alquilcarbonilo", representa um radical carbonilo ($-C=O-$) substituído com um radical alquilo tal como acilo ou alcanóilo, como descrito acima.

O termo "ácido carboxílico" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo $-COOH$, e inclui derivados do ácido carboxílico tais como ésteres e

amidas. O termo "éster" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo -COO- , e inclui derivados do ácido carboxílico, onde os radicais éster são alcoxicarbonilo, tais como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, e similares, e podem ser substituídos; grupo ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, e similares, e podem ser substituídos; grupo aralcoxicarbonilo tal como benziloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo, e similares, e podem ser substituídos; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, em que o grupo heteroarilo, é como definido acima, e podem ser substituídos; heterocicliloxicarbonilo, onde o grupo heterocíclico, como definido anteriormente, e podem ser substituídos.

O termo "amida" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa um radical aminocarbonilo ($\text{H}_2\text{NC=O-}$), em que o grupo amino é mono- ou di-substituído ou não substituído, tal como metilamida, dimetilamida, etilamida, dietilamida, e similares. O termo "aminocarbonilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, com outros termos tais como "aminocarbonilalquilo", "N-alquilaminocarbonilo", "N-arilaminocarbonilo", "N,N-dialquilaminocarbonilo", "N-alquil-N-arilaminocarbonilo", "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilo", e "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilalquilo", substituídos ou não substituídos. Os termos "N-alquilaminocarbonilo" e "N,N-dialquilaminocarbonilo" denota radicais aminocarbonilo, como definido acima, que foram substituídos com um radical alquilo e com dois radicais alquilo, respectivamente. Os preferidos são "alquilaminocarbonilo inferiores" com radicais alquilo inferiores ($\text{C}_1\text{-C}_6$) como descrito acima, ligados ao radical aminocarbonilo. Os termos "N-arilaminocarbonilo" e "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" denotam radicais aminocarbonilo

substituídos, respectivamente com um radical arilo, ou um radical alquilo e um arilo. O termo "aminocarbonilalquilo" inclui radicais alquilo substituídos com radicais aminocarbonilo.

O termo "hidroxialquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um grupo alquilo, como definido acima, substituído com um ou mais radicais hidroxil, tais como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo e similares.

O termo "aminoalquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical amino ($-NH_2$) ligado a um radical alquilo, como definido acima, que pode ser substituído, tal como aminoalquilo mono- e di-substituído. O termo "alquilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um radical alquilo, como definido acima, ligado a um grupo amino, que pode ser substituído, tal como alquilamino mono- e di-substituído.

O termo "alcoxialquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais pretende incluir um grupo alcoxil, como definido acima, ligado a um grupo alquilo, tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo e similares. O termo "ariloxialquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, inclui fenoximetilo, naftiloximetilo, e similares. O termo "aralcoxialquilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, inclui $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$, e similares.

O termo "alquil(C_1 - C_{12})tio" ou "alquil(C_1 - C_6)tio" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um substituinte monovalente linear ou ramificado ou cíclico que compreende um grupo alquilo com um a doze átomos de carbono, como definido acima, ligado através de um átomo de enxofre bivalente com uma valência de ligação livre a partir do átomo

de enxofre, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio e similares. Exemplos de alquiltio cíclico são ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio e similares, que podem ser substituídos.

O termo "tioalquilo(C_1-C_{12})" ou "tioalquilo(C_1-C_6)" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa um grupo alquilo, como definido acima, ligado a um grupo de fórmula $-SR'$, onde R' representa hidrogénio, grupo alquilo ou arilo, por exemplo, tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo e similares, que pode ser substituído.

O termo "ariltio" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, refere-se a um grupo arilo, como definido acima, ligado através de um átomo de enxofre bivalente, com uma valência de ligação livre a partir do átomo de enxofre tal como feniltio, naftiltio e similares.

O termo "alcoxi(C_1-C_{12})carbonilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo alcóxicarbonilo, como definido acima, ligado a um grupo amino, tal como metóxicarbonilamino, etóxicarbonilamino, e similares. O termo "arilóxicarbonilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo arilóxicarbonilo, como definido acima, ligado a um grupo amino, tal como C_6H_5OCONH , $C_6H_5OCONCH_3$, $C_6H_5OCONC_2H_5$, $C_6H_4(CH_3O)CONH$, $C_6H_4(OCH_3)OCONH$, e similares. O termo "aralcoxycarbonilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo aralcoxycarbonilo, como definido acima, ligado a um grupo amino $C_6H_5CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2OCONHCH_3$, $C_6H_5CH_2OCONC_2H_5$, $C_6H_4(CH_3)CH_2OCONH$, $C_6H_4(OCH_3)CH_2OCONH$, e similares.

O termo "aminocarbonilamino", "alquilaminocarbonilamino", "dialquilaminocarbonilamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo carbonilamino ($-CONH_2$), ligado a um grupo amino (NH_2), grupo alquilamino ou

dialquilamino respectivamente, onde o grupo alquilo é como definido acima.

O termo "alcoxiamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo alcoxi, como definido acima, ligado a um grupo amino. O termo "hidroxiamino" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota o radical NHOH , e pode ser substituído.

O termo "sulfenilo" ou "sulfenilo e seus derivados" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota um grupo bivalente, $-\text{SO}-$ ou RSO , onde R é alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, substituído ou não substituído e similares.

O termo "sulfonilo" ou "sulfonas e seus derivados" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, com outros termos tais como alquilsulfonilo, denota o radical divalente $-\text{SO}_2-$, ou RSO_2- , onde R é um grupo seleccionado de alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, substituído ou não substituído e similares. "Alquilsulfonilo" denota radicais alquilo, como definido acima, ligado a um radical sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo e similares. O termo "arilsulfonilo" aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, denota radicais arilo, como definido acima, ligado a um radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo e similares.

O termo "ácido sulfônico ou seus derivados", aqui usado, sozinho ou em combinação com outros radicais, representa o grupo SO_3H e seus derivados tais como sulfonilamino (SO_2NH_2); radicais N-alquilaminosulfonilo e N,N-dialquilaminosulfonilo onde o grupo sulfonilamino é substituído com um ou dois grupos alquilo respectivamente, tal como as N-metilaminosulfonilo, N-etilaminosulfonilo; N,N-dimetilaminosulfonilo, N-metil-N-etilaminosulfonilo e similares; grupos N-arilaminosulfonilo e N-alquil-N-arilaminosulfonilo onde o grupo sulfonilamino é

substituído com um radical arilo, ou com um radical alquilo e um arilo; $-SO_3R$, em que 'R' representa grupos alquilo, arilo, aralquilo, como definido acima, que podem ser substituídos.

O termo "substituído" usado em combinação com outros radicais, pretende incluir substituintes adequados no radical tais como alquilo substituído, alcenilo substituído, alcinilo substituído, cicloalquilo substituído, arilo substituído, etc, mencionado em qualquer parte da especificação. Os substituintes adequados incluem, mas não estão limitados a, os seguintes radicais, sozinhos ou em combinação com outros radicais, tais como, hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo, amidino, guanidino, hidrazino, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, bicicloalquilo, bicicloalcenilo, alcoxi, alcenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterocililo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxiacil, acilo, aciloxi, acilamino, amino, arilamino, aralilamino, mono-substituído ou bi-substituído ácido carboxílico e seus derivados tais como ésteres e amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aralquiloxy carbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxí amino, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo, ácido sulfónico e seus derivados.

Os grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , e Ar, podem ser substituídos, onde o termo "substituído" inclui radicais como definido acima, ou qualquer outro grupo mencionado na especificação. Alguns dos termos definidos acima

podem ocorrer mais do que uma vez na fórmula (I) definida acima e sobre tais ocorrências, cada um destes termos pode ser definido independentemente do outro.

É preferido que R^8 represente alquilo(C_1-C_6), aralquilo ou hidrogénio; Z represente O ou NH ou Nalquilo(C_1-C_3); Y represente o átomo O; X represente o átomo O ou S; R^7 represente grupos opcionalmente substituídos seleccionados a partir de radicais lineares ou ramificados alquilo(C_1-C_6), aralquilo ou arilo; R^5 e R^6 cada um represente um átomo de H ou R^5 e R^6 em conjunto possam representar uma ligação; Ar represente um grupo fenilo divalente ou um grupo naftilo opcionalmente substituído; W represente o átomo O ou S; n represente o número inteiro 2; R^2 , R^3 , representem hidrogénio, e R^1 , R^4 , representem grupos formilo, perhaloalquilo, substituídos ou não substituídos seleccionados a partir de alquilo(C_1-C_6), aralquilo, cicloalquilo(C_3-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, alquiltio, ariltio, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, ácido carboxílico e seus derivados.

É mais preferido que R^8 represente alquilo(C_1-C_3), aralquilo ou hidrogénio; Z represente o átomo O; Y represente o átomo O; X represente o átomo O; R^7 represente alquilo(C_1-C_6), linear ou ramificado opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogéneo; R^5 e R^6 representem cada um o átomo de hidrogénio; Ar represente um grupo fenilo divalente, opcionalmente substituído com halogéneo, grupos alquilo lineares ou ramificado, alcoxi lineares ou ramificados; W represente o átomo O; n represente o número inteiro 2; R^2 , R^3 cada um represente um átomo de hidrogénio e R^1 , R^4 podem ser iguais ou diferentes e representem grupos opcionalmente substituídos seleccionados a partir de alquilo(C_1-C_6), especialmente, alquilo(C_1-C_4) tais como grupos metilo, etilo, propilo, butilo; grupos aralquilo tais como benzilo, fenetilo;

hidroxialquilo especialmente hidroximetilo; aminoalquilo especialmente aminometilo; arilo, especialmente fenilo opcionalmente substituído com um ou mais grupos tais como halo, nitro, ciano, alquilo, alcenilo, fenilo, alcoxi, 1,2-metilenodioxi, heterocicliclilalquilo, heteroaralquilo, ariloxi, aralquilo, alquiltio, tioalquilo, hidroxil, alquilcarboniloxi, halogénico, amino, acilamino, alquilamino, acilo, aciloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ariltio, alquiltio, arilsulfenilo, arilsulfonilo, ácido carboxílico e seus derivados; heterociclicilo, grupos cicloalquilo(C₃-C₆); grupo heteroarilo opcionalmente substituído, especialmente, grupos furilo, tienilo, quinolilo, benzofurilo, benzotienilo, piridilo; Alternativamente, R¹, R², R³ representem o átomo hidrogénio e R⁴ represente grupos opcionalmente substituídos seleccionados a partir de arilo, 1,2-metilenodioxifenilo, heteroarilo, tais como furilo, piridilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, e similares; grupos alquilo(C₁-C₄), alquiltio, alcoxi, e acilo.

Com sais farmacêuticamente aceitáveis que formam parte desta invenção pretende-se definir, mas não limitar a, sais de radicais do ácido carboxílico tais como sais de metais alcalinos como sais de Li, Na, e K; sais de metais alcalino-terrosos como sais de Ca e Mg; sais de bases orgânicas tais como lisina, arginina, guanidina e seus derivados, que podem ser opcionalmente substituídos, dietanolamina, colina, trometamina e similares; amónio ou sais amónio substituídos e sais de alumínio. Os sais podem ser sais de adição ácida que definem, mas não estão limitados a, sulfatos, bisulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos, acetatos, tartratos, maleiados, fumaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbados, glicerofosfatos, cetoglutaratos e similares. Os solvatos

farmaceuticamente aceitáveis podem ser hidratos ou compreender outros solventes de cristalização tais como álcoois.

Os compostos particularmente úteis de acordo com a presente invenção incluem

[(2R)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil) propanamida[(2S)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil) propanamida ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-(4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil)-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil)-2-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(5-metil)-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil)-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

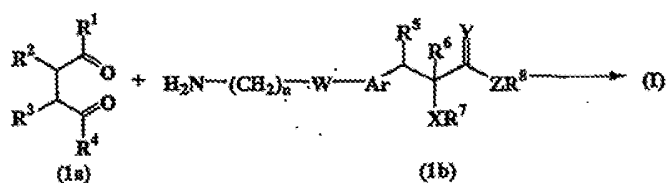
ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também fornece métodos para a preparação de novos compostos descritos na fórmula geral (I), suas formas tautoméricas, seus derivados, seus análogos, seus

estereoisómeros, seus sais farmacêuticamente aceitáveis e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W , X , Y , Z , Ar e n são como definido anteriormente. Estes métodos estão descritos abaixo, compreendendo:

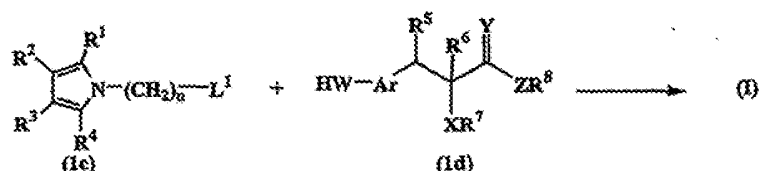
Via 1:



A reação de um composto da fórmula geral (1a), em que todos os símbolos são como definidos anteriormente com um composto da fórmula (1b) que pode ser opticamente activo ou racémico, em que todos os símbolos são como definidos anteriormente para render um composto da fórmula geral (I), pode ser realizada usando uma ciclicização Paal-Knorr (Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ber., 1885, 18, 299). A reação pode ser realizada pura ou na presença de um solvente ou uma sua mistura tal como tetrahidrofurano, hexano, ciclohexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benzeno, acetato de etilo, acetato de terc-butilo, 1,2-dicloroetano, iso-propanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo e similares. A temperatura de reação pode estar no intervalo de 0 °C até à temperatura de refluxo dos solventes usados. A água produzida pode ser removida através do uso de um separador de água Dean Stark ou através de armadilhas de água tais como peneiros moleculares. A reação pode ser realizada na ausência ou presença duma atmosfera inerte tal como N_2 , He ou Ar . A reação pode ser realizada em condições ácidas fornecidas por ácidos tais como ácido acético, ácido propanóico, ácido butírico, ácido isobutírico,

ácido píválico, ácido p-toluenossulfónico, ácido canforsulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanóico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanóico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido benzóico halogenado, ácido tolúico e similares. Os ácidos minerais tais como HCl ou HBr também podem ser usados. O tempo de reacção pode variar entre 5 minutos e 72 horas, preferivelmente de 1 a 48 horas.

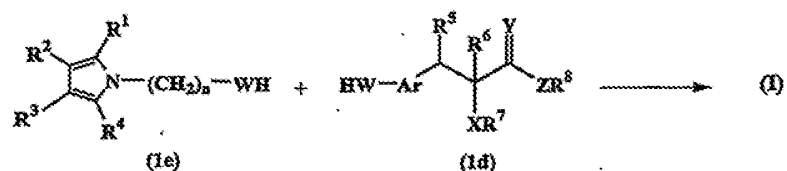
Via 2:



A reacção do composto da fórmula (1c), em que todos os símbolos são como definidos anteriormente e L^1 representa um grupo abandonante tal como átomo de halogéneo, p-toluenossulfonato, metanossulfonato, trifluorometanossulfonato e similares com um composto da fórmula (1d) que pode ser opticamente activo ou racémico, onde W é O ou S e em que todos os símbolos são como definidos anteriormente, para produzir um composto de fórmula geral (I). Esta reacção pode ser realizada na presença de solventes tais com acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dioxano, acetonitrilo, dimetil formamida, DME, benzeno, tolueno, éter de pet., heptano, hexano, 2-butanona, xileno, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, butanol, isobutanol, terc-butanol, pentanol e similares ou uma mistura dos mesmos. Bases tais como carbonato de metal alcalino tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CsCO_3 , e similares; ou hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH e similares, podem ser usadas durante esta reacção. Hidretos de metal alcalino tais como NaH, KH podem ser usados desde que o solvente empregue não seja prótico ou contenha um grupo

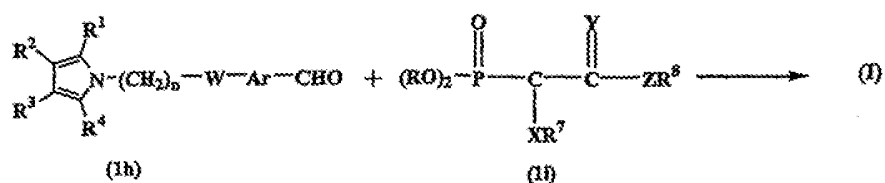
carbonilo. A reacção pode ser realizada a uma temperatura no intervalo de 0 °C até à temperatura de refluxo dos solventes usados e o tempo de reacção pode variar entre 1 e 48 horas.

Via 3:



A reacção do composto da fórmula geral (1e) em que todos os símbolos são como definidos anteriormente e W representa átomo oxigénio, com um composto da fórmula geral (1d) que pode ser opticamente activo ou racémico, onde W é O ou S e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente pode ser realizada usando agentes de acoplamento tais como DCC, EDC, triaril fosfina/ azadicarboxilato de dialquilo tal como PPh₃/DEAD ou PPh₃/DIAD e similares. A atmosfera inerte pode ser mantida usando N₂, Ar ou He. Podem ser usados solventes tais como tetrahidrofurano, dioxano, DME, tolueno, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, acetonitrilo e similares. Compostos tais como 4-dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazole, etc., podem ser usados no intervalo de 0.05 a 2 equivalentes. Pode ser usada temperatura de reacção no intervalo de 0 °C até à temperatura de refluxo do solvente, preferivelmente, 20 °C a 80 °C. A duração da reacção pode variar de 0.5 a 24 h, preferivelmente 0.5 a 12 horas.

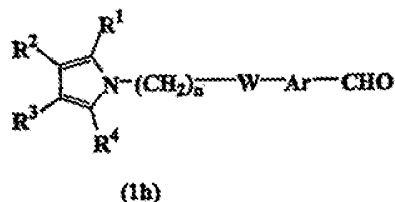
Via 4:



A reacção de um composto da fórmula geral (1h) em que todos os símbolos são como definidos anteriormente, com um composto da fórmula (1i), onde todos os símbolos são como definidos anteriormente e R representa alquilo(C₁-C₈) para se conseguir um composto da fórmula (I) onde R⁵ e R⁶ representam uma ligação e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente, pode ser realizada sob as condições de reacção de Wittig Homer na presença de uma base tal como os hidretos de metais alcalinos, como NaH ou KH, alcóxidos de metais alcalinos tais como NaOMe, NaOEt, K⁺t-BuO⁻ ou uma mistura dos mesmos, organolítio como CH₃Li, BuLi, sec-BuLi, LDA e similares. Podem ser empregues solventes apróticos tais como THF, dioxano, DMF, DMSO, DME e similares ou uma mistura dos mesmos. HMPA favorece a progressão da reacção mas não é essencial. A reacção pode ser realizada numa temperatura no intervalo de -80 °C a 100 °C, preferivelmente de 0 °C a 30 °C. A reacção prossegue mais eficazmente sob condições anidras e inertes.

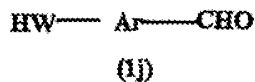
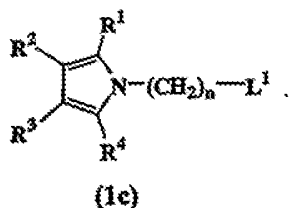
O composto da fórmula (I) onde R⁵ e R⁶ representam uma ligação pode ser reduzido a um composto da fórmula geral (I) onde R⁵ e R⁶ representam cada um o átomo de hidrogénio por reacção com hidrogénio gasoso na presença de um catalisador tal como 5-10% de Pd/C, Rh/C, Pt/C Raney Ni e similares, pode ser empregue 5-100% m/m do catalisador ou a sua mistura. A pressão do hidrogénio gasoso pode ser de uma atmosfera a 80 psi. Os solventes adequados são álcoois tal como etanol, metanol e similares, acetato de etilo, THF, dioxano, ácido acético e similares. Uma temperatura que pode estar no intervalo de 20 °C a 80 °C, pode ser usada para este processo de redução. Metal-solvente tal como magnésio em álcool ou amálgama de sódio em álcool também pode ser usado, para este processo de redução.

De acordo com uma característica da presente invenção, é fornecido um intermediário da fórmula (1h),



em que R^2 e R^3 representam hidrogénio, e R^1 , R^4 podem ser iguais ou diferentes, e representam hidrogénio, haloalquilo, perhaloalquilo, nitro, ciano, formilo, ou grupos substituídos ou não substituídos seleccionados a partir de alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) linear ou ramificado, ($\text{C}_2\text{--C}_6$)alcenilo linear ou ramificado, ($\text{C}_2\text{--C}_6$)alcinilo linear ou ramificado, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--C}_7$), cicloalcenilo ($\text{C}_3\text{--C}_7$), arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicliloalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), heteroaralquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), acilo, aciloxi, ácido carboxílico e seus derivados tais como ésteres e amidas, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-substituído ou di-substituído, alcóxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil ($\text{C}_1\text{--C}_6$)tio, tioalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), ariltio, derivados de grupos sulfenilo e sulfonilo, ácido sulfónico e seus derivados; n representa o número inteiro 2, W representa O , S ou NR^9 , onde R^9 representa grupos hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) ou arilo; Ar representa um grupo heteroaromático, aromático fundido ou simples divalente substituído ou não substituído.

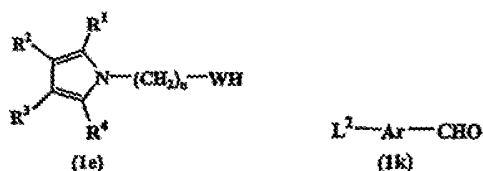
De acordo com outra característica da presente invenção, é fornecido um processo para a preparação do intermediário da fórmula geral (1h) como definido anteriormente que compreende a reacção de um composto da fórmula geral (1c),



em que, $R^1 - R^4$, n são como definidos anteriormente e L^1 é um átomo de halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo ou um grupo abandonante tal como metanossulfonato, trifluorometanossulfonato, p-toluenossulfonato e similares com o composto da fórmula (1j), onde Ar e W são como definidos anteriormente.

A reacção do composto da fórmula (1c) com o composto da fórmula (1j) para produzir um composto da fórmula (1h) pode ser realizada na presença de solventes tais como acetona, THF, DMSO, dioxano, 2-butanona, acetonitrilo, DMF, DME, benzeno, tolueno, xileno, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, *terc*-butanol, pentanol e similares ou uma mistura dos mesmos. Bases tais como carbonatos de metais alcalinos tais como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$ e similares podem ser usados; hidróxidos de metais alcalinos como NaOH, KOH e similares; ou misturas dos mesmos podem ser usados. Hidretos de metais alcalinos tais como NaH, KH e similares, podem ser usados nos casos em que o solvente usado não é prótico e não contém grupo carbonilo. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 20 °C até à temperatura de refluxo dos solventes usados e o tempo de reacção podem ser de 1 a 48 horas. A atmosfera inerte pode ser mantida usando gases inertes tais como N_2 , Ar ou He.

Alternativamente, o intermediário da fórmula geral (1h), também pode ser preparado pela reacção do composto da fórmula geral (1e),

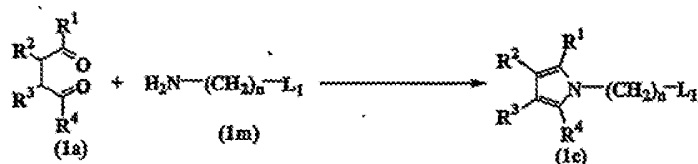


em que $R^1 - R^4$, n e W são como definidos anteriormente e com um composto da fórmula (1k), onde Ar é como definido anteriormente e L^2 é um átomo de halogéneo tal como flúor,

cloro, bromo ou iodo. A reacção do composto da fórmula (1e) com o composto da fórmula (1k) para produzir um composto da fórmula (1h) pode ser realizada na presença de solventes tais como THF, DMF, DMSO, DME e similares. Pode ser usada uma mistura de solventes. A atmosfera inerte pode ser mantida usando gases inertes tais como N₂, Ar ou He. A reacção pode ser efectuada na presença duma base tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH ou as suas misturas. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 20 °C a 150 °C, preferivelmente a uma temperatura no intervalo de 30 °C a 100 °C. A duração da reacção pode variar de 1 a 24 horas, preferivelmente de 2 a 6 horas.

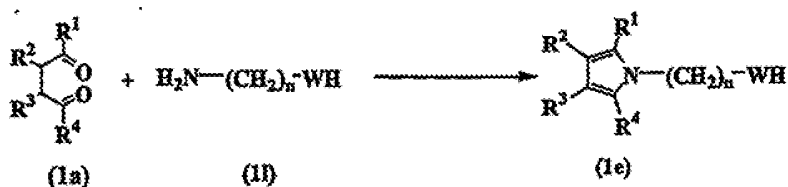
A reacção do composto da fórmula geral (1e) em que W representa O e todos os outros símbolos são como definidos anteriormente com o composto da fórmula (1j) pode ser realizada usando agentes de acoplamento adequados tais como diciclohexil ureia, triarilfosfina/dialquilazadicarboxilato tal como PPh₃ /DEAD e similares. A reacção pode ser realizada na presença de solventes tais como THF, DME, CH₂Cl₂, CHCl₃, tolueno, acetonitrilo, tetracloreto de carbono e similares. A atmosfera inerte pode ser mantida usando gases inertes tais como N₂, Ar ou He. A reacção pode ser efectuada na presença de DMAP, HOBT e estes devem ser usados no intervalo de 0.05 a 2 equivalentes, preferivelmente 0.25 a 1 equivalente. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 0 °C a 100 °C, preferivelmente a uma temperatura no intervalo de 20 °C a 80 °C. A duração da reacção pode variar de 0.5 a 24 horas, preferivelmente de 6 a 12 horas.

[0036] Numa outra modalidade desta invenção, é fornecido um processo para a preparação de um composto da fórmula geral (1c), que compreende a reacção do composto da fórmula geral (1a) em que R¹ - R⁴ são como definidos anteriormente,



com o composto amino substituído (1m), onde todos os símbolos são como definidos anteriormente, para fornecer o intermediário da fórmula geral (1c).

Numa ainda outra modalidade desta invenção, é fornecido um processo para a preparação dum composto da fórmula geral (1e), que compreende a reacção do composto da fórmula geral (1a) em que R¹ - R⁴ são como definidos anteriormente,

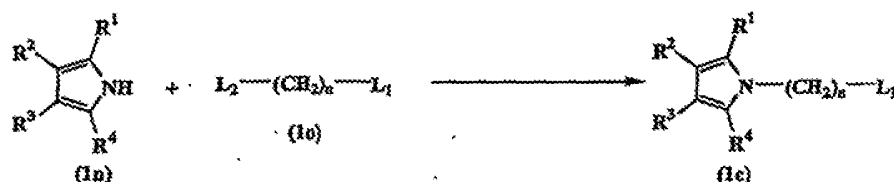


com o composto amino substituído (1l), onde todos os símbolos são como definidos anteriormente, para fornecer o intermediário da fórmula geral (1e).

As reacções de um composto da fórmula geral (1a) com um composto da fórmula geral (1l) ou um composto da fórmula geral (1m) pode ser realizada pura ou na presença de solventes ou uma mistura dos mesmos tal como tetrahidrofurano, hexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benzeno, acetato de etilo, acetato de *terc*-butilo, 1,2-dicloroetano, iso-propanol, *terc*-butanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo e similares. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 20 °C até à temperatura de refluxo dos solventes usados. A água produzida pode ser removida através do uso de um separador de água Dean Stark ou através de armadilhas de água tais como peneiros moleculares. A reacção pode ser realizada na presença duma atmosfera inerte tal como N₂, He ou Ar. A reacção pode ser realizada na presença

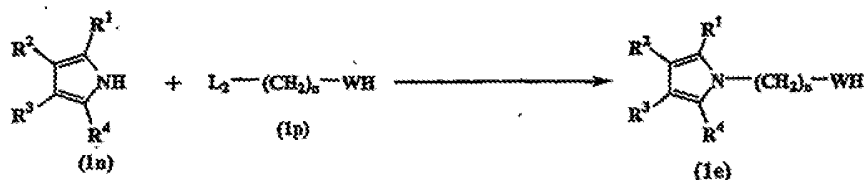
de um ácido tal como ácido acético, ácido propanóico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido p-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanóico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanóico, ácido malónico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido benzóico halogenado, ácido tolúico e similares.

Numa ainda outra modalidade desta invenção, é fornecido um processo alternativo para a preparação dum composto da fórmula geral (1c), que compreende a reacção do composto da fórmula geral (1n) em que $R^1 - R^4$ são como definidos anteriormente,



com o composto da fórmula (1o) onde L_1 e L_2 podem ser iguais ou diferentes e representam grupos abandonantes tais como átomo de halogéneo como Cl, Br, ou I, metanossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; e n como definido anteriormente.

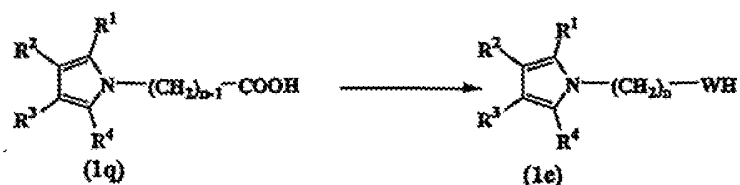
Numa ainda outra modalidade desta invenção, é fornecido um processo alternativo para a preparação dum composto da fórmula geral (1e), que compreende a reacção do composto da fórmula geral (1n) em que $R^1 - R^4$ são como definidos anteriormente,



com o composto da fórmula (1p) onde L_2 representa grupos abandonantes tais como átomo de halogéneo como Cl, Br, ou I, metanossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; e n como definido anteriormente.

A reacção do composto da fórmula geral (1n), com quer o (1o) ou (1p) pode ser realizada em solventes tais como álcool como metanol, etanol, iso-propanol e similares; THF, dioxano, DMSO, DMF, acetonitrilo, heptano, benzeno, tolueno, xileno e similares. A reacção pode ser realizada na presença de bases tais como NaH, KH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, LiNH₂, NaNH₂ e similares. Podem ser usados catalisadores de transferência de fase tais como haleto de tetrabutyl amónio, hidróxido de tetrabutyl amónio (TBAH) e similares. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 0 °C até à temperatura de refluxo do solvente usado. A reacção pode ser realizada na presença duma atmosfera inerte tal como N₂, He ou Ar.

Numa outra modalidade desta invenção, é fornecido um processo para a preparação de um composto da fórmula geral (1e), em que R¹ - R⁴ e n são como definidos anteriormente e W representa O, que compreende a redução do ácido correspondente



A redução do composto da fórmula geral (1q) pode ser realizada na presença de solventes ou uma mistura dos mesmos tais como tetrahydrofurano, dioxano, éter e similares. A temperatura de reacção pode estar no intervalo de 0 °C até à temperatura de refluxo dos solventes usados. A reacção pode ser realizada na presença duma atmosfera inerte tal como N₂, He ou Ar. Os agentes de redução adequados tais como borohidreto de sódio/iodo, diborano e seus derivados, LiAlH₄ e similares podem ser usados.

O composto da fórmula geral (1q) pode ser preparado pela reacção do composto da fórmula geral (1n) com um composto de L₁(CH₂)_{n-1}COOR, onde L₁ e R são como definidos anteriormente,

seguindo-se hidrólise do grupo éster para ácido usando métodos comuns.

Os compostos da presente invenção têm centros assimétricos e ocorrem quer como racematos quer como misturas racêmicas, bem como diastereoisómeros individuais de qualquer um dos isómeros possíveis, incluindo isómeros ópticos, estando incluídos na presente invenção. Os estereoisómeros dos compostos da presente invenção podem ser preparados por um ou mais dos modos apresentados abaixo:

- i. Um ou mais dos reagentes podem ser usados na sua forma isomérica simples. Por exemplo, o composto (1b) ou (1d) podem ser estereoisómeros puros.
- ii. Catalisadores opticamente puros ou ligandos quirais em conjunto com catalisadores metálicos podem ser empregues no processo de redução. O catalisador metálico pode ser Ródio, Ruténio, Índio e similares. Os ligandos quirais podem ser preferivelmente fosfinas quirais. (Principles of Asymmetric synthesis J E Baldwin Ed. Tetrahedron series, Volume 14, Page no. 311-316)
- iii. Mistura de estereoisómeros pode ser resolvida por métodos convencionais tal como resolução microbiana, resolução dos sais diastereoisoméricos formados com ácidos quirais ou bases quirais. Os ácidos quirais pode ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforssulfónico, aminoácidos e similares. As bases quirais podem ser alcalóide cinchona, (+) ou (-) brucina, α -metil benzilamina, (+) ou (-) fenil glicinol, efedrina, açúcares amino tais como glucosaminas ou um aminoácido alcalino tal como lisina, arginina e similares.
- iv. Resolução da mistura de estereoisómeros também pode ser efectuada por métodos químicos por derivatização do

composto com um composto quiral tal como amins quirais, ácidos quirais, amino álcoois quirais, aminoácidos numa mistura 1:1 de diastereoisómeros e os diastereoisómeros podem ser separados por métodos convencionais de cristalização fraccional, cromatografia e similares seguido por clivagem do derivado (Jaques et al. "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981; R. A. Sheldon, in "Chirotechnology", Marcel Dekker, Inc. NY, Basel, 1993, 173-204 e suas referências; A. N. Collins, G. N. Sheldrack and J Crosby, in "Chirality in Industry II", John Wiley & Sons, Inc, 1997, 81-98 e suas referências; E. L. Eliel and S. H. Wilen, in "Stereochemistry of Organic Compound", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 297-464 e suas referências.)

Será apreciado que em qualquer uma das reacções acima mencionadas qualquer grupo reactivo nas moléculas do substrato pode ser protegido, de acordo com a prática química convencional. Os grupos de protecção adequados em qualquer das reacções acima mencionadas são aqueles usados convencionalmente na arte. Os métodos de formação e remoção destes grupos de protecção são aqueles métodos convencionais apropriados para a molécula a ser protegida. T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3rd Ed., 201-245 em conjunto com as suas referências.

Será apreciado que a preparação acima mencionada dos compostos da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e/ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável é um procedimento estereoselectivo e que o composto da fórmula (I) é um estereoisómero simples. Favoravelmente, um composto da fórmula (I) está presente na mistura com menos do que 50%

m/m do seu isômero racêmico, adequadamente 80 - 100% e preferivelmente 90 - 100% puro, tal como 90 - 95%, mais preferivelmente 95 - 100%, por exemplo, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% e 99.99% opticamente puro.

Preferivelmente, os compostos da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e/ou um seu solvato farmaceuticamente aceitável estão na forma opticamente pura.

A estereoquímica absoluta dos compostos pode ser determinada usando métodos convencionais, tais como cristalografia por raio X.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis que formam uma parte desta invenção podem ser preparados por tratamento do composto da fórmula (I) com 1-6 equivalentes de uma base tal como hidreto de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidróxido de sódio, *terc*-butóxido de potássio, hidróxido de cálcio, acetato de cálcio, cloreto de cálcio, hidróxido de magnésio, cloreto de magnésio, alcóxido de magnésio e similares. Solventes tais como água, acetona, éter, THF, metanol, etanol, *t*-butanol, 2-butanona, dioxano, propanol, butanol, isopropanol, diisopropil éter, *terc*-butil éter ou as suas misturas podem ser usados. As bases orgânicas tais como lisina, arginina, metil benzilamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina e seus derivados podem ser usados. Os sais de adição ácida, onde quer que seja aplicável podem ser preparados por tratamento com ácidos tais como ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benzeno sulfônico, ácido *p*-tolueno sulfônico, ácido hidroxinaftóico, ácido metano sulfônico, ácido acético, ácido benzóico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e similares em solventes tais como água, álcoois, éteres, acetato de etilo, dioxano, THF,

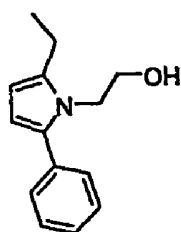
acetonitrilo, DMF ou uma alquil cetona inferior tal como acetona, ou suas misturas.

A invenção está explicada em detalhe pelos exemplos dados abaixo, que são fornecidos apenas como modo de ilustração e, por isso, não devem ser interpretados como limitantes do âmbito da invenção.

Os dados espectrais de ^1H RMN dados nas tabelas (*vide infra*) estão registados usando um espectrómetro de 300 MHz (Bruker AVANCE-300) e registados numa escala δ . A menos que seja mencionado o contrário o solvente usado para RMN é CDCl_3 usando tetrametil silano como padrão interno.

Preparação 1

Preparação de 1-(2 hidroxietil)-5-etil-2-fenil-1H-pirrole
(Composto No. 17):



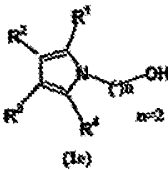
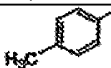
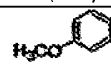
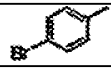
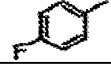
(Composto No. 17)

Uma mistura de 1-fenil-hexano-1,4-diona (5 g), etanol amina (1.6 g) e ácido piválico (2.15 g) numa mistura solvente com n-heptano: tetrahidrofurano: tolueno (4:1:1, 50 mL) foi posta em refluxo com agitação a 110 - 120 °C. A água formada durante a reacção foi removida azeotropicamente durante 3 a 4 h. A mistura de reacção foi arrefecida e o solvente foi removido. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (50 mL), lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada (50 mL), água (50 mL), e depois com solução salina (50 mL), seca (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado. O composto em bruto foi

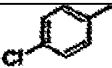
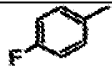
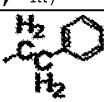
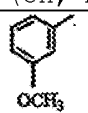
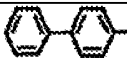
obtido como uma massa oleosa. A substância em bruto foi usada no passo seguinte sem mais purificações.

Do mesmo modo que o descrito na Preparação 1, os seguintes compostos da fórmula geral (1e) foram preparados a partir das dicetonas substituídas apropriadamente como mencionado na Tabela 1. O último pode ser sintetizado através de várias vias encontradas na literatura.

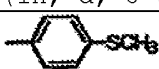
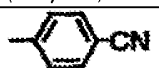
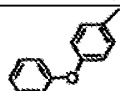
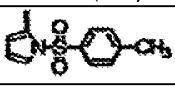
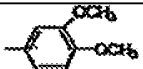
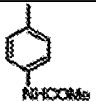
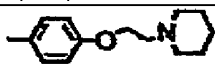
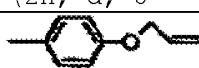
Tabela 1:

 (1e)						
N° Comp.	Substituintes no anel Pirrole (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
1.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Peso Mol.=153	Rendimento=53%
	¹ H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.22 (3H, s); 2.56 (2H, q, J = 7.4 Hz); 3.71 (2H, t, J = 5.86 Hz); 3.88 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.79 - 5.81 (2H, m).					
2.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Peso Mol.=167	Rendimento=36%
	¹ H: 1.02 (3H, t, J = 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.82 (2H, m).					
3.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Peso Mol.=181	Rendimento=58%
	¹ H: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.36 - 1.4 (2H, m); 1.58 - 1.67 (2H, m); 2.22 (3H, s); 2.53 (2H, t, J = 7.7 Hz); 3.7 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.7 - 5.8 (2H, m).					
4.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=201	Rendimento=62%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 3.5 - 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.05-4.09 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.25-7.29 (1H, m); 7.30- 7.38 (4H, m).					
5.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=215	Rendimento=55%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.37 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.10 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.94 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
6.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=215	Rendimento=60%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.57 (2H, t, J = 6 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09- 7.3 (4H, m).					
7.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=215	Rendimento=60%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.58 (2H, t, J = 6 Hz); 4.07 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09- 7.15 (2H, m); 7.24-7.29 (2H, m).					
8.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=231	Rendimento=45%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.53 (2H, t, J=6.9Hz); 3.84 (3H, s); 4.0 (2H, t, J=6.9Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.2 (2H, d, J = 6.78 Hz)					
9.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=280	Rendimento=55%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 3.61- 3.63 (2H, m) 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.95 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.25- 7.3 (2H, m); 7.47 - 7.52 (2H, m).					
10.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=219	Rendimento=32%

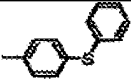
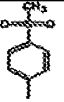
(Continuação)

	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J=2.8 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3Hz); 7.04 - 7.1 (2H, m); 7.26 - 7.37 (2H, m)					
11.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=235,	Rendimento=61%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.12 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.10 (1H, d, J= 32 Hz); 7.09 - 7.37 (4H, m).					
12.	CH ₃	H			Peso Mol.=277	Rendimento=90%
	¹ H: 2.37 (3H, s); 3.5 (2H, t, J = 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.2 (1H, d, J=2.8 Hz); 7.1-7.4 (10H, m).					
13.	i-Pr	H	H	i-Pr	Peso Mol.=195	Rendimento=93%
	¹ H: 1.21-1.24 (12H, d, J=6.7 Hz); 2.91 - 2.98 (2H, m); 3.77 (1H, t, J = 6.2 Hz); 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.8 (2H, s)					
14.	i-Pr	H	H		Peso Mol.=229	Rendimento=86%
	¹ H: 1.29 (6H, d, J=6.78 Hz); 3.0-3.05 (1H, m); 3.51 (2H, t, J = 6.21 Hz); 4.12 (2H, t, J = 6.25 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.125 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.27-7.31 (3H, m) 7.37 (2H, m)					
15.	i-Pr		H		Peso Mol.=366	Rendimento=45%
	¹ H: 1.43-1.45 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.3 - 3.4 (1H, m); 4.09 - 4.1 (2H, m); 3.80 - 3.85 (2H, m); 6.85 (1H, s); 7.0 - 7.5 (9H, m).					
16.	- C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	Peso Mol.=167	Rendimento=82%
	¹ H: 1.26 (6H, t, J = 7.4 Hz); 2.59 (4H, q, J = 7.4 Hz); 3.76 (2H, t, J = 5.9 Hz); 3.93 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.86 (2H, s)					
17.	- C ₂ H ₅	H	H		Peso Mol.=215	Rendimento=82%
	¹ H: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz); 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz); 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz); (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.28-7.39 (5H, m)					
18.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=229	Rendimento=76%
	¹ H: 2.23 (3H, s); 2.8-2.9 (2H, m); 2.91-2.99 (2H, m); 3.69 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.3 Hz); 5.88 (1H, d, J = 3.6 Hz); 7.17-7.31 (5H, m)					
19.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=231	Rendimento=80%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 3.64 (2H, t, J = 6 Hz); 3.82 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.8-7.32 (4H, m)					
20.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=207	Rendimento=82%
	¹ H: 1.24-1.81 (10H, m); 2.23 (3H, s); 2.47-2.52 (1H, m); 3.76-3.78 (2H, m); 3.94 (2H, t, J = 6 Hz); 5.79-5.83 (2H, m)					
21.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=277	Rendimento=76%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); (1H, d, J= 2.94 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.39Hz); 7.2-7.6 (9H, m)					

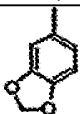
(Continuação)

22.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=191	Rendimento=70%
¹ H: 2.3 (3H, s); 3.81-3.83 (2H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.33 (2H, dd, J = 3.3 Hz, J ₂ = 3.4 Hz); 6.43 (1H, dd, J = 1.87 Hz, 1.88 Hz); 7.402-7.407 (1H, m)						
23.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=205	Rendimento=80%
¹ H: 2.30 (3H, s); 2.32 (3H, s); 3.85 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.15 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.43 Hz); 6.22 (1H, d, J = 3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J = 3.54 Hz)						
24.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=247	Rendimento=100%
¹ H: 2.3 (3H, s); 2.49 (3H, s); 3.58 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.93-5.94 (1H, dd, J = 0.738 Hz, J ₂ = 0.665 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.22-7.32 (4H, m)						
25.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=226	Rendimento=70%
¹ H: 2.34 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.14 (2H, t, J = 6 Hz); 6.011 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.23 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.5 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz)						
26.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=293	Rendimento=76%
¹ H: 2.33 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.31 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.99-7.38 (9H, m)						
27.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=344	Rendimento=85%
¹ H: 2.28 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 5.7 Hz); 3.74 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.63 (1H, d, J = 3.4 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.25-6.26 (1H, m); 6.31 (1H, t, J = 3.3 Hz); 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz); 7.43-7.48 (3H, m)						
28.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=261	Rendimento=100%
¹ H: 2.3 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 5.9 Hz); 3.88 (3H, s); 3.9 (3H, s); 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.94-5.95 (1H, m); 6.0 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)						
29.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=258	Rendimento=78%
¹ H: 2.12 (3H, s); 2.3 (3H, s); 3.61 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J = 2.7 Hz); 6.02 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz)						
30.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=328	Rendimento=92%
¹ H: 1.4-1.63 (6H, m); 2.3 (3H, s); 2.48-2.5 (4H, m); 2.75 (2H, t, J = 6.03 Hz); 3.5 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.91-5.92 (1H, m); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.889 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz)						
31.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=257	Rendimento=83%

(Continuação)

	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J= 6 Hz); 4.03 (2H, t, J= 6.1 Hz), 4.55 (2H, d, J= 5.3 Hz); 5.28-5.32 (2H, dd, J= 1.35 Hz J ₂ = 1.35 Hz); 5.40-5.46 (1H, dd, J = 1.56 Hz, J ₂ = 1.5 Hz); 5.93 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz)					
32.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=309	Rendimento=79%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.64 (2H, t, J= 6 Hz); 4.08 (2H, t, J= 6.09 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.11 (1H, d, J=3.45 Hz); 7.25-7.42 (9H, m)					
33.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=279	Rendimento=80%
	¹ H: 2.35 (3H, s); 2.08 (3H, s) 3.68 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 6.02 (1H, d, J= 3.5 Hz); 5.7 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.94 (2H, d, J=8.5 Hz)					
34.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=313	Rendimento=89%
	¹ H 1.03-1.69 (11H, m); 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J= 6.0 Hz); 3.7 (2H, d, J= 6.2 Hz); 4.04 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.88 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.29 (2H, d, J= 8.5 Hz)					
35.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=207	Rendimento=55%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 3.4 Hz); 4.13 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J =3.4 Hz); 7.03-7.05 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)					
36.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=307	Rendimento=98%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 3.58 (2H, t, J =6.0 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.0 (2H, s); 5.91 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.96-6.99 (2H, m); 7.27-7.45 (7H, m)					
37.	H	H	H		Peso Mol.=187	Rendimento=99%
	¹ H: 3.7 (2H, t, J = 5.4 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.4 Hz); 6.23 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.4-7.8 (5H, m)					
38.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=165	Rendimento=61%
	¹ H: 0.58 - 0.61 (2H, m); 0.79-0.85 (2H, m); 1.66-1.7 (1H, m); 2.24 (3H, s); 3.87 (2H, t, J =5.87) Hz; 4.11 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.69 (1H, d, J = 3.26 Hz); 5.76 (1H, d, J = 32 Hz)					
39.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=241	Rendimento=47%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.57 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.69 (1H, s); 7.54-7.2 (4H, m)					
40.	-CH ₃	-COOCH ₃	H		Peso Mol.=259	Rendimento=92%
	¹ H: 2.63 (3H, s); 3.61-3.63; (2H, m); 3.79 (3H, s); 4.07-4.15 (2H, m); 6.54 (1H, s); 7.34-7.43 (5H, m)					

(Continuação)

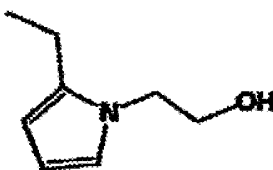
41.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=241	Rendimento=58%
¹ H: 2.3 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.13 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.0 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.8 (1H; d, J= 3.9 Hz); 6,84 (1H, d, J = 3.8 Hz)						
42.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=245	Rendimento=99%
¹ H: 1.43 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H,s); 3.6 (2H, t, J = 5.99 Hz); 4.02 (4H, m); 5.94 (1H, d, J - 3.28Hz); 6.04 (1H, d, J = 3.35 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.69 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.69 Hz)						
43.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=221	Rendimento=93%
¹ H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.74 (2H, t, J= 6.0) Hz; 4.13 (2H, t. J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.17 (1H, d, J=3.4 Hz); 6-6.7 (1H, d, J=3.4Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.4 Hz);						
44.	-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	Peso Mol.=215	Rendimento=50%
¹ H: 2.06 (3H, s); 2.2 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6 Hz) 4.07 (2H, t, J = 6 Hz); 6.0(1H,s); 7.25 (1H, m); 7.3-7.4 (4H, m)						
45.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=245	Rendimento=100%
¹ H: 2.32 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.04 Hz); 5.92 (1H, d, J = 3.27 Hz); 5.98 (2H,s); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.84 (2H, d, J = 8.46 Hz); 7.16 (1H, s)						
46.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=251	Rendimento=36%
¹ H: 2.37 (3H, s); 3.42 (2H,t, J = 5.85 Hz); 3.5-3.8 (2H, m); 6.02 (1H, d, J = 3.27 Hz); 6.15 (1H, d, J =3.36 Hz); 7.43-7.89 (7H,m)						
47.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=307	Rendimento=100%
¹ H: 2.31 (3H, s); 3.56 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.03 Hz); 5.08 (2H,s); 5.94 (1H, d, J = 3.36Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.93-7.44 (9H, m)						
48.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=286	Rendimento=30%
¹ H: 2.31 (3H, s); 3.76 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.95 (1H, d,J = 3-54 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.9 (1H, d, J = 3.78 Hz).						
49.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=259	Rendimento=100%
¹ H: 1.33 (6H, d, J = 5.13 Hz); 2.94 (3H, s); 3.60 (2H, t, J = 6.07 Hz); 4.03 (2H; t, J = 6.07 Hz); 4.52-4.60 (1H, m); 5.92 (1H, d, J =2.82 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.27 (2H, d, J =8.67 Hz)						

(Continuação)

50.	-CH ₃	H	H		Peso Mol.=215	Rendimento=57%
¹ H: 1.97 (3H, s); 2.29 (3H, s); 3.51 (2H, t, J= 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6 Hz); 5.83 (1H, s); 7.25-7.43 (5H,m)						

Preparação 2

1-(2-hidroxietil)-2-etil-1H-pirrole (composto No. 51):



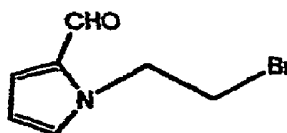
Uma mistura com 1-(2-bromoetil)-2-acetil-1H-pirrole (8.2 g), etilenoglicol (45 mL), pellets de hidróxido de potássio a 85% (8.91 g) e hidrato de hidrazina a 80% (6.76 mL) foi agitada a 200 °C durante cerca de 1.5 h em conjunto com a destilação simultânea dos materiais voláteis. O produto obtido foi extraído com acetato de etilo (2 x 100 mL). A camada de acetato de etilo foi lavada com água (100 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto em bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 100-200), usando acetato de etilo: éter de petróleo (8:2) como eluente para obter 2.2 g do composto do título.

Tabela 2:

Nº. Comp.	Substituintes no anel Pirrole (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
51	C ₂ H ₅	H	H	H	Peso Mol.=139	Rendimento=42%
¹ H: 1.26 (3H, t, J = 6.0 Hz); 2.59 (2H, q, J ₁ = 7.62 Hz, J ₂ = 7.44 Hz); 3.84 (2H, t, J = 5.4 Hz); 3.98 (2H,t, J = 5.35 Hz); 5.92 - 5.93 (1H m); 6.11 (1H, t, J= 3.12 Hz); 6.65 (1H, t, J = 2.22 Hz).						

Preparação 3

1-(2-Bromoetil)-1H-pirrole-2-carbaldeído (composto No. 52):

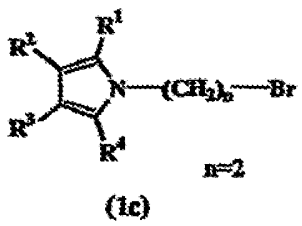


Composto No. 52

Uma mistura de 2-formilpirrole (1 g), hidróxido potássio (2.3 g) e DMSO seco (20 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogénio. Foi adicionado 1,2-dibromoetano (7.9 g) gota-a-gota a 20 - 25 °C e agitada até a reacção estar completa. Foi adicionada água (50 mL) e a mistura de reacção foi extraída com dietil éter (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (30 mL), seguida por solução salina (30 mL) e foi seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel 100 - 200) usando acetato de etilo: hexano (2:8) como eluente para obter o composto do título.

Da mesma maneira que a descrita na Preparação 3, os seguintes compostos da fórmula (1c) (dados na Tabela 3) foram preparados a partir de derivados pirrole substituídos apropriadamente. O último pode ser sintetizado através de várias vias encontradas na literatura.

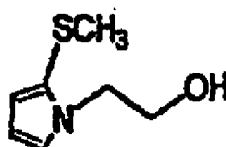
Tabela 3:

 (1c)						
Nº. Comp.	Substituintes no anel Pirrole (1c)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
52.	CHO	H	H	H	Peso Mol.=202	Rendimento=47%
	¹ H: 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.33 (1H, m); 6.95 - 7.05 (2H, m); 9.5 (1H, m).					
53.	COCH ₃	H	H	H	Peso Mol.=216	Rendimento=32%
	¹ H: 2.44 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.16-6.18 (1H, m); 6.94 (1H, t, J = 6 Hz); 7.01 7.03 (1H, m).					
54.	-COPh	H	H	H	Peso Mol.=277	Rendimento=66%
	¹ H: 3.79(2H,t, J=6.08 Hz); 4.75(2H,t, J=6.12 Hz); 6.22(1H, dd, J ₁ =2.57Hz, J ₂ =2.53Hz); 6.825(1H, dd, J ₁ =1.64 Hz, J ₂ =1.67 Hz); 7.06-7.08 (1H, m); 7.45-7.80(5H, 1m)					

Preparação 4

Preparação de 1-(2-hidroxietil)-2-metiltio-1H-pirrole
(composto No. 55):

[0061]



(Composto No. 55)

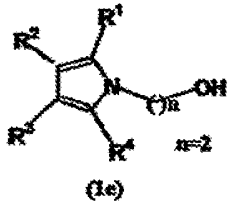
A uma mistura de hidróxido de potássio (7.9 g) e DMSO seco (90 mL), foi adicionado 2-tiometilpirrole (4 g) gota-a-gota a 20-25 °C, com agitação sob atmosfera de nitrogénio. A agitação continuou durante 1 h a 20 - 25 °C. Foi adicionado bromoacetato de etilo (11.85 g) gota-a-gota a 20 - 25 °C e a agitação continuou durante 2 h. Na mistura de reacção foi adicionada água DM (100 mL) e o pH foi tornado ácido (pH = 3) com HCl a 20% (30 mL). A mistura de reacção foi extraída

com dietil éter (2 x 50 mL). O extracto orgânico combinado foi lavado com água DM (50 mL), solução salina saturada (50 mL) e seco sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado para se obter ácido 2-tiometilpirrol-1-il-acético (4.5 g).

A uma suspensão de borohidreto de sódio (1.77 g) em tetrahidrofurano (50 mL), foi adicionado ácido 2-tiometilpirrol-1-il-acético (4 g) dissolvido em THF (50 mL) gota-a-gota a 20 °C - 25 °C no tempo de 10 - 15 min sob atmosfera de nitrogénio. Quando a evolução do gás de hidrogénio cessa, a mistura de reacção foi arrefecida a 5 - 10 °C e foi adicionado iodo (5.94 g) dissolvido em THF (20mL) gota-a-gota a 5 °C - 10 °C e nova agitação durante 2 h a 20 °C - 25 °C. A mistura de reacção foi vertida numa mistura de gelo - solução de KOH fria (10 mL) e água DM (50 mL). A solução foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). O extracto orgânico foi lavado com água (30 mL), solução salina (30 mL) e seco sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, para se obter o composto do título.

Da mesma maneira que a descrita na Preparação 4, os seguintes compostos da fórmula (1e) (dados na Tabela 4) foram preparados a partir de pirrole substituídos adequadamente. O último pode ser sintetizado através de várias vias encontradas na literatura.

Tabela 4:

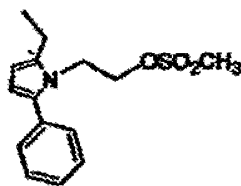
 (1e)						
Nº. Comp.	Substituintes no anel Pirrole (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
55.	SCH ₃	H	H	H	Peso Mol.=157	Rendimento=90%

(Continuação)

	¹ H: 2.2 (3H, s); 3.85 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.5 Hz); 6.14 (1H, dd); 6.38 (1H, dd); 6.85 (1H, dd)					
56.		H	CH ₃	H	Peso Mol.=201	Rendimento=13%
	¹ H: 2.05 (3H, s); 3.75 (2H, t, J= 6 Hz); 4.03 (2H, t, J=5.5 Hz); 6.07 (1H, s); 6.62 (1H, s); 7.27 - 7.42 (5H, m).					
57.	CH ₃	H		H	Peso Mol.=201	Rendimento=57%
	¹ H: 2.24 (3H, s); 3.82 - 4.01 (4H, m); 6.19 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.1-7.4 (5H, m)					
58.	CH ₃	H	CH ₃	H	Peso Mol.=139	Rendimento=40.4%
	¹ H: 2.02 (3H, s); 2.19 (3H, s); 3.7 - 3.9 (4H, m); 5.73 (1H, s); 6.38 (1H, s).					

Preparação 5

Preparação de 2-(5-etil-2-fenil-1H-pirrol-1-il)etano sulfonato de metilo (Composto No. 80):



A uma solução do composto 17 (4.0 g em 30 mL de diclorometano) obtido na preparação 1, foi adicionada trietilamina (2.75 mL) seguida por adição de cloreto de metanossulfonilo (2.1 g) a 0 °C. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 1h sob atmosfera de nitrogénio. A mistura foi aquecida à temperatura de cerca de 20 a 25 °C e foi agitada àquela temperatura durante cerca de 2 h (TLC). Após a reacção estar completa, foi adicionada água (30 mL) e a camada orgânica foi separada. A mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (20 mL), água (20 mL) e depois solução salina (20 mL) e seca sobre Na₂SO₄. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. A substância em bruto foi usada no próximo passo sem mais purificação.

Da mesma maneira que a descrita na Preparação 5, os seguintes compostos da fórmula (1c) (dados na Tabela 5) foram preparados a partir de derivados pirrole substituídos apropriadamente (1e) descritos anteriormente.

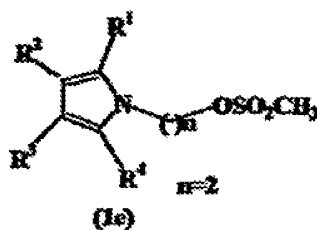
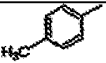
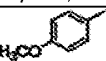


Tabela 5:

Nº. Comp.	Substituintes no anel Pirrole (1c)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
59.	CH ₃	H	CH ₃	H	Peso Mol.=217	Rendimento=98%

60.	C ₂ H ₅	H	H	H	Peso Mol.=217	Rendimento=90%
	¹ H: 1.29 (3H, t, J = 2.64 Hz); 2.58 (2H, q, J= 7.32 Hz); 2.71 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.52 Hz); 4.41 (2H, t, J = 5.5 Hz); 5.92 (1H, m); 6.11 (1H, t, J = 3.16 Hz); 6.63 (1H, t, J = 2.26 Hz).					
61.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Peso Mol.=231	Rendimento=56%
	¹ H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.25 (3H, m) 2.57 (2H, q, J = 7.42 Hz); 2.69 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.9Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m).					
62.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Peso Mol.=246	Rendimento=45%
	¹ H: 1.02 (3H, t, J= 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.69 (3H, s); 4.1 (2H, t, J= 5.9 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m)					
63.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Peso Mol.=259	Rendimento=72%
	¹ H: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.44 -1.46 (2H, m); 1.58 - 1.62 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 5.9Hz); 2.7 (3H, s); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.39 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 (2H, s).					
64.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=279	Rendimento=98%
	¹ H: 2.34 (3H, s); 2.83 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27- 7.43 (5H, m).					
65.	CH ₃	H		H	Peso Mol.=279	Rendimento=86%
	¹ H: 2.28 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.16 (2H, d, J = 5.4 Hz); 4.4 (2H, d, J = 5.4 Hz); 6.2 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.17 (1H, d, J = 6.75 Hz); 7.3 (2H, d, J = 7.0 Hz); 7.46 (2H, d, J = 7.0 Hz).					

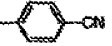
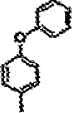
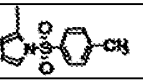
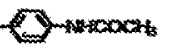
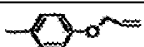
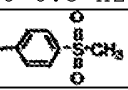
(Continuação)

66.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=293	Rendimento=68%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.65 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.19-7.25 (4H, m).					
67.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=293	Rendimento=95%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.66 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.37 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.42 Hz); 7.12- 7.16 (2H, m); 7.25-7.31 (2H, m).					
68.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=293	Rendimento=55%
	¹ H: 2.34 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 336 Hz); 6.1 (1H, d, J = 339 Hz); 7.13- 7.29 (4H, m).					
69.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=309	Rendimento=62%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.8 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.45 Hz); 4.24 (2H, t, J = 5.45 Hz); 5.9 (1H, d, J = 339 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.26 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
70.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=358	Rendimento=70%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.13 - 4.15 (2H, m); 4.2 - 4.25 (2H, m); 5.97 (1H, d, J= 3.4 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.21 - 7.26 (2H, m); 7.52 - 7.55 (2H, m).					
71.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=297	Rendimento=90%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.6 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.1 (2H, d, J = 5.6 Hz); 4.22 (2H, d, J =5.4Hz); 5.9 (1H, d, J=3.4Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4Hz); 7.04-7.1 (2H,m); 7.2-7.3 (2H, m).					
72.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=313.5	Rendimento=82%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, d, J = 63 Hz); 4.25 (2H, d, J = 6.3 Hz); 5.96 - 5.97 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27 - 7.4 (4H, m).					
73.		H	CH ₃	H	Peso Mol.=279	Rendimento=90%
	¹ H: 2.13 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.2 - 4.28 (4H, m); 6.05 (1H, s); 6.59 (1H, s); 7.29 - 7.43 (5H, m).					
74.	CH ₃	H			Peso Mol.=355	Rendimento=90%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.73 (3H s); 4.09 - 4.14 (4H, m); 6.2 (1H, s); 7.0 - 7.4 (10H, m).					
75.	i-Pr	H	H	i-Pr	Peso Mol.=272	Rendimento=37%
	¹ H: 1.23-1.25 (12H, d, J = 6.7 Hz); 2.76 (3H, s); 2.82 - 2.99 (2H, m); 4.18 (2H, m); 4.33 (2H, m); 5.86 (2H, s)					
76.	i-Pr	H	H		Peso Mol.=307	Rendimento=100%
	¹ H: 1.30 (6H, t, J = 6.78 Hz); 2.65 (3H, m); 2.96 - 3.00 (1H, m); 4.04 (2H, t, J = 6 Hz); 4.32 (2H, t, J =6 Hz); 6.0 (1H, d, J= 3.54 Hz); 6.12 (1H, d, J= 3.54 Hz); 7.32-7.43 (5H, m).					
77.	i-Pr		H		Peso Mol.=444	Rendimento=15%

(Continuação)

	¹ H: 1.5-1.52 (6H, d, J = 7.1 Hz); 2.84 (3H, s); 3.44 - 3.52 (1H, m); 4.12 - 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.3-4.34 (2H, t, J = 6.4 Hz); 6.32 (1H, s); 7.12-7.18 (3H, t, J = 8.5 Hz); 7.3-7.4 (4H, m); 7.56-7.59 (2H, d, J= 7.6 Hz).					
78.	SCH ₃	H	H	H	Peso Mol.=235	Rendimento=95%
	¹ H: 2.29 (3H, s); 2.77 (3H, s); 4.35 - 4.48 (4H, m); 6.17 (1H, dd); 6.4 (1H, dd); 6.85 (1H, dd).					
79.	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	Peso Mol.=245	Rendimento=82%
	¹ H: 1.27 (6H, t, J= 7.3 Hz); 2.58 (4H, q, J = 7.4 Hz); 2.7 (3H, s); 4.11 (2H, t, J= 6.04 Hz); 4.34 (2H, t, J=6.2 Hz); 5.8 (2H, s)					
80.	C ₂ H ₅	H	H		Peso Mol.=293	Rendimento=92%
	¹ H: 1.33 (3H, t, J=7.3 Hz); 2.6-2.7 (5H, m); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.59 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.48 Hz); 7.3-7.43 (5H, m)					
81.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=307	Rendimento=96%
	¹ H: 2.24 (3H, s); 2.65 (3H, s); 2.8-2.85 (2H, m); 2.94-2.99 (2H, m); 4.03 (2H, t, J= 5.8 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.8 Hz); 5.84 (1H, d, J=3.39 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.39 Hz); 7.18-7.23 (3H, m), 7.31-7.32 (2H, m)					
82.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=309	Rendimento=75%
	¹ H: 2.34 (3H, s); 2.68 (3H, s); 3.83 (3H, s); 4.16 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.29 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.12 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.94-7.34 (4H, m)					
83.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=285	Rendimento=84%
	¹ H: 1.21-1.88 (10H, m); 2.24 (3H, s) 2.24-2.45 (1H, m); 2.7 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.94Hz); 4.34 (2H, t, J=6Hz); 5.79-5.83 (2H, m)					
84.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=355	Rendimento=74%
	¹ H: 2.35 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.17 (2H, t, J = 5.59 Hz); 4.33 (2H, t, J= 5.55 Hz); 5.99 (1H, d, J=2.49Hz); 6.12 (1H, d, J= 3.18 Hz); 7.2-7.65 (9H, m)					
85.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=269	Rendimento=84%
	¹ H: 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s); 4.35 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.43 (2H, J=4.9Hz); 5.91-5.92 (1H, dd, J ₁ =0.68Hz, J ₂ =0.73 Hz); 6.3 (2H, d, J=3.5 Hz); 6.35 (1H, d, J=2.8 Hz); 7.41-7.42 (1H, dd, J ₁ =0.7 Hz, J ₂ =0.65 Hz)					
86.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=283	Rendimento=90%
	¹ H: 2.30 (3H, s); 2.32 (3H, s); 2.68 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.20 (2H, t, J=4.9 Hz); 5.93 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.33 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.22 (1H, d, J=3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J=3.54Hz)					
87.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=325	Rendimento=80%

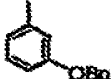
(Continuação)

	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.5 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.14 (2H, t, J=5.82 Hz); 4.25 (2H, t, J=5.64 Hz); 5.96 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4Hz); 7.25-7.27 (4H, m)					
88.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=304	Rendimento=90%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.16 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.32 (2H, t, J= 5.8 Hz); 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.238 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.69 (2H, d, J=8.5 Hz)					
89.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=371	Rendimento=85%
	¹ H: 2.33 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, t, J=5.5 Hz); 4.26 (2H, t, J=5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.29 Hz); 6.09 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.0-7.39 (9H, m)					
90.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=422	Rendimento=93%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.75 (3H, s); 3.96 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.18 (2H, t, J=5.98 Hz); 5.68 (1H, d, J=3.47 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.38 Hz); 6.27-6.28 (1H, dd, J ₁ = 1.72 Hz, J ₂ =1.75 Hz); 6.32 (1H, t, J=3.3 Hz); 7.18 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.45-7.47 (1H, dd, J=1.7 Hz, J ₂ =1.72 Hz)					
91.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=339	Rendimento=78%
	¹ H: 2.26 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.89 (3H, s); 3.92 (3H, s); 4.15-4.25 (4H, m); 5.95 (1H, d, J=3.0 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)					
92.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=336	Rendimento=90%
	¹ H: 2.1 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.11 (2H, t, J=5.35 Hz); 4.27 (2H, t, J= 5.6 Hz); 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz) (sem pico no próton pi)					
93.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=406	Rendimento=93%
	¹ H: 1.45-1.65 (6H, m); 2.32 (3H, s); 2.51-2.52 (4H, m); 2.67 (3H, s); 2.8 (2H, t, J=6 Hz); 4.1-4.15 (4H, m); 4.2 (2H, t, J= 5.5 Hz); 5.9 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.96 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz)					
94.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=335	Rendimento=73%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.14 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.57 (2H, d, J= 5.3 Hz); 5.32-5.47 (1H, dd, J ₁ =1.35 Hz, J ₂ =1.35 Hz); 5.4-5.48 (1H, dd, J = 1.5 Hz); 5.9 (1H, d, J =3.36 Hz); 6.05 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.08-6.14 (1H, m); 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.728 (2H, d, J=8.5 Hz)					
95.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=357	Rendimento=93%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 2.74 (3H, s); 3.1 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.86 Hz); 4.34 (2H, t, J=5.83 Hz); 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.25 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.5 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.97 (2H, d, J=8.5 Hz)					
96.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=391	Rendimento=90%

(Continuação)

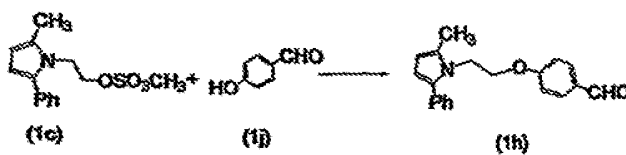
	¹ H: 1.03-1.69 (11H, m); 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.7 (3H, t, J= 6.24 Hz); 4.11 (2H, t, J= 3.3 Hz); 4.2 (2H, t, J= 3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz)					
97.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=285	Rendimento=94%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.6 (3H, s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.9-7.01 (1H, m); 7.05-7.06 (1H, m); 7.29 (1H, m)					
98.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=385	
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.2 (2H, t, J = 5.3 Hz); 5.09 (2H, s); 5.9 (1H, d, J =3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.25-7.46; (7H, m)					
99.	H	H	H	C ₆ H ₅	Peso Mol.=265	Rendimento=40%
	¹ H: 2.7 (3H, s); 4.12 (4H, m); 6.22 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.3-7.9 (5H, m)					
100.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=320	Rendimento=98%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.75 (3H, s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.78 (1H, d, J= 3.78 Hz); 6.88 (1H, d, J = 3.4 Hz)					
101.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=323	Rendimento=99%
	¹ H: 1.44 (3H, t, J= 6.98 Hz); 2.33 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.05 (2H, t, J = 6.98 Hz); 4.09 (2H, t, J= 5.0 Hz); 4.23 (2H, m), 5.94 (1H d, J=3.24 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.34 Hz); 6.93 (2H, d, J= 9.43 Hz); 7.26 (2H d, J =8.63 Hz)					
102.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=299	Rendimento=96%
	¹ H: 2.3 (3H, s); 2.6 (3H, s); 4.29 (4H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.7 (1H, d, J =3.4 Hz); 6.77 (1H, d, J= 3.4 Hz)					
103.	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Peso Mol.=293	Rendimento=92%
	¹ H: 2.04 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.24 (2H, t, J = 5.6 Hz); 6.01 (1H, s); 7.2-7.4 (5H, m)					
104.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=243	Rendimento=95%
	¹ H: 0.59-0.62 (2H, m); 0.82-0.87 (2H, m); 1.5-1.6 (1H, m); 2.24 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.27 (2H, t, J=5.9Hz); 4.45 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.68 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.75 (1H d, J = 3.34 Hz)					
105.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=319	Rendimento=81%
	¹ H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.63Hz); 6.37 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.69 (1H, s); 7.34-7.72 (4H, m)					

(Continuação)

106.	CH ₃	COOCH ₃	H		Peso Mol.=337	Rendimento=84%
	¹ H: 2.64 (3H, s); 2.73 (3H, s); 3.81 (3H, s); 4.11 (2H, t, J= 5.76Hz); 4.29 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.56 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m).					
107.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=323	Rendimento=85%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.14 (2H, t, J = 5.37 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.47 Hz); 5.92 (1H, d, J = 2.85 Hz); 6.0 (2H, s); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.74-6.86 (3H, m)					
108.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=329	Rendimento=97%
	¹ H: 2.39 (3H, s); 2.59 (3H, s); 3.91-3.98 (2H, m); 4.1-4.16 (2H, m); 6.07 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.43-7.90 (7H, m)					
109.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=385	Rendimento=100%
	¹ H: 2.31 (3H, s); 2.62 (3H, s); 4.06 (2H, t, J = 5.56 Hz); 4.18 (2H, t, J= 5.65 Hz); 5.1 (2H, s); 5.94 (1H, d, J = 3.03 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.42 Hz); 6.92-7.44 (9H, m)					
110.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=364	Rendimento=96%
	¹ H: 2.32 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.28 (4H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.75 Hz); 7.02 (1H, d, J = 3.81 Hz)					
111.	CH ₃	H	H		Peso Mol.=337	Rendimento=100%
	¹ H: 1.36 (6H, d, J = 6.03 Hz); 2.32 (3H, s); 2.66 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.29 Hz); 4.22 (2H, t, J = 5.33 Hz); 4.53-4.61 (1H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.24 (2H, d, J= 8.1 Hz)					
112.	CH ₃	H	CH ₃		Peso Mol.=293	Rendimento=95%
	¹ H: 1.88 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.03 (2H, t, J = 5.26 Hz); 4.13 (2H, t, J= 5.5 Hz); 5.83 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m)					

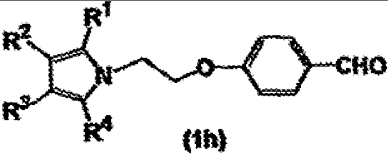
Preparação 6

4-[2-(5-Metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]benzaldeído (composto No.113):



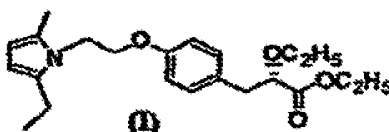
A uma suspensão de carbonato de potássio (16.43 g) em dimetil formamida (50 mL), foi adicionado 4-hidroxi benzaldeído (4.37 g) e aquecida a 90 °C a 95 °C. Foi adicionado à solução, 1-[5-metil-2-fenil-1H-pirrol-1-il]etano sulfonato de metilo (10 g) (composto no. 64) dissolvido em dimetil formamida (50 mL) no tempo de 30 min e a reacção continuou durante mais 4 horas. A mistura de reacção foi diluída com água (100 mL) e foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL), lavada com água (3 x 100 mL), solução salina (200 mL), e foi seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título.

Tabela 6:

 (1b)						
Nº. Comp	Substituintes no anel Pirrole (1p)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
113	CR ₃	H	H	Fenil	Peso Mol.=306	Rendimento=99%
	¹ H: 2.39 (3H, s); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.35 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.12 (1H, t, J = 3.4 Hz); 6.74 (2H, d, J = 8.7); 7.38 - 7.42 (5H, m); 7.73-7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz); 9.85 (1H, s).					

Exemplo 7

3-{4-[2-(2-etil-5-metil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato de (S)-etilo (Exemplo 5)



Uma mistura de 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato de (S)-etilo (2.24 g) e carbonato de potássio seco (3.7 g) em dimetil formamida (30 mL) foi agitada a 80 °C durante 30 min. O composto No. 61 (227 g) foi adicionado a 40 °C e a agitação continuou a 80 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi arrefecida a 20 °C - 25 °C e foram adicionados 20 mL de água. A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (2 x 40 mL), lavada com água (2 x 40 mL), solução salina (40 mL) e foi seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi evaporada sob pressão reduzida para se obter um produto oleoso. O produto oleoso em bruto foi cromatografado sobre sílica gel (100 200 mesh) usando acetato de etilo: éter de petróleo (1:9) como eluente para se conseguir o composto do título como um óleo amarelo (1.654 g, 45%).

Preparação 8

3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato de (S)-etilo (Exemplo 3)

Uma mistura de 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato de (S)-etilo (1.12 g) e carbonato de potássio seco (2.37 g) em dimetil formamida (20 mL) foi agitada a 80 °C durante 30 min. Foi adicionado 1-(2-bromoetil)2-carbaldeído pirrole (1.0 g Composto No. 52) a 40 °C e a agitação continuou a 80 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi arrefecida a 20 °C - 25 °C e foram adicionados 20 mL de água. A mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (2 x 25 mL), lavada com água (2 x 20 mL), solução salina (25 mL) e foi seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi evaporada sob pressão reduzida para se obter um produto oleoso. O produto oleoso em bruto foi cromatografado sobre sílica gel (100 200 mesh) usando acetato de etilo: éter de petróleo (1:9) como eluente para se conseguir o composto do título como um óleo amarelo (0.4 g, 22%).

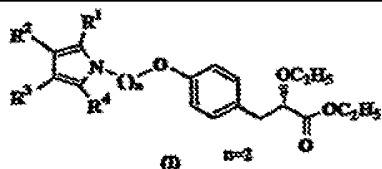
Preparação 9

3-{4-[2-(5-etil 2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropionato de (S)-etilo (Exemplo 24)

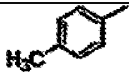
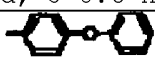
Uma mistura de 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato de (S)-etilo (23 g), e carbonato de potássio seco (2.6 g) em tolueno (15 mL) foi aquecida em refluxo durante 45 min com remoção contínua da água usando um separador de água Dean-Stark. A mistura foi arrefecida a 50 °C e foi adicionado o composto mesilato No. 80 (2.9 g). A mistura de reacção continuou em refluxo durante 24 h. Mais tarde foi arrefecida a 20 °C - 25 °C e o tolueno foi destilado a pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água DM (30 mL) e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo (2 x 25 mL), lavado com água (2 x 20 mL), solução salina (25 mL) e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter um produto oleoso. O produto oleoso em bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando acetato de etilo: éter de petróleo (60-80) (1:9) como eluente para se conseguir o composto do título como um óleo amarelo (73%).

Da mesma maneira que a descrita na Preparação 7-9, os seguintes compostos da fórmula (I) (dados na Tabela 7) foram preparados a partir de derivados pirrole substituídos apropriadamente descritos na Tabela 5 ou obtidos a partir de outros métodos aqui descritos.

Tabela 7:

						
Ex. No.	Substituintes no anel pirrole em (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
8.	CH ₃	H	H		Peso mol=421	Rendimento=85%

(Continuação)

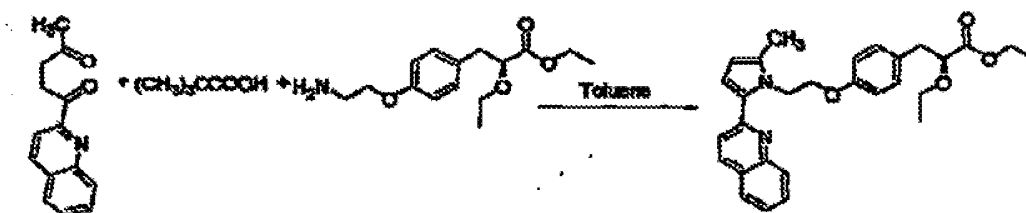
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9-2.92 (2H, dd); 3.32 - 3.35 (1H, m); 3.5 - 3.58 (1H, m); 3.9 - 3.92 (3H, m); 4.12 - 4.19 (2H, q); 4.28 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 -5.97 (1H, d, J= 3.1 Hz); 6.1-6.11 (1H, d, J = 3.11 Hz); 6.6 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.06- 7.09 (2H d, J = 8.5 Hz), 7.3 - 7.4 (5H, m).					
10.	CH ₃	H	H		Peso mol=435	Rendimento=34%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.39 (3H, s); 2.9-2.92 (2H, m); 3.3 - 3.37 (1H, m); 3.55 - 3.62 (1H, m); 3.91 - 4.2 (5H, m); 4.27 (2H, m); 5.95 (1H, d, J= 3.36 Hz); 6.10 (1H, d, J= 3.35 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J= 6.78 Hz); 7.19 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J= 6.78 Hz).					
27.	CH ₃	H	H		Peso mol=411	Rendimento=60%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J= 6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7 Hz); 2.35 (3H, s); 2.91-2.94 (2H, m); 3.29-3.38 (1H, m); 3.53-3.63 (1H, m); 3.9 (1H, t, J= 6.0 Hz); 4.12-4.2 (4H, m); 4.4 (2H, t, J=6.4 Hz); 5.91-5.92 (1H, m); 6.31-6.38 (2H, m); 6.42-6.45 (1H, m); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.41-7.42 (1H, m)					
28.	CH ₃	H	H		Peso mol=467	Rendimento=80%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.92 (2H, d, J=7.26 Hz); 3.23-3.38 (1H, m); 3.53-3.61 (1H, m); 3.89-3.97 (3H, m); 4.19 (2H, t, J=7 Hz); 4.29 (2H, t, J =6.55 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.22-7.33 (4H, m)					
29.	CH ₃	H	H		Peso mol=425	Rendimento=60%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.94 (2H, d, J=7.26 Hz); 3.3-3.38 (1H, m); 3.4-3.63 (1H, m); 3.94 (1H, t, J=6.0 Hz); 4.12 - 4.19 (4H, m); 4.36 (2H, t, J=6.4 Hz); 5.91 (1H, d, J=3.4 Hz); 5.9-6.0 (1H, m); 6.22 (1H, d, J=3.06 Hz); 6.26 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.13 (2H, d, J=8.58 Hz)					
31.	CH ₃	H	H		Peso mol=513	Rendimento=60%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J=7Hz); 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.93 (2H, d, J=7Hz); 3.29-3.38 (1H, m); 3.54-3.62 (1H, m); 3.94 (3H, t, J=6.2Hz); 4.17 (2H, q, J=7 Hz) 4.28 (2H, t, J=6.3 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.08 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.64 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.0-7.4 (11H, m)					
43.	CH ₃	H	H		Peso mol=385	Rendimento=60%
	¹ H: 0.6-0.62 (2H, m); 0.81-0.94 (2H m); 1.15 (3H, t, J =6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.7 (1H, m); 2.27 (3H, s); 2.94 (2H, d, J=5.54 Hz); 3.3-3.9 (2H, m); 3.95-3.96 (1H, m); 4.12-4.2 (4H, m); 4.32 (2H, t, J= 6.43 Hz); 5.7 (1H, d, J = 3.3 Hz); 5.76 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.76 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.58 Hz)					
44.	CH ₃	H	H		Peso mol=461	Rendimento=41.5%

(Continuação)

	¹ H=1.14 (3H, t, J=6.98 Hz); 1.21 (3H, t, J=6.04 Hz); 3.39 (3H, s); 2.92 (2H, d, J=6 Hz); 3.57-3.32 (2H, m); 3.92 (1H, t J=3.56 Hz); 4.15 (2H, q, J ₁ =7.13 Hz, J ₁ =7.12 Hz); 4.23 (2H, t, J= 6.06 Hz); 4.53 (2H, t, J=6.05Hz); 5.99 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.56 (1H, d, J=3.6 Hz); 6.69 (1H, s); 6.73 (2H, d, J=8.59 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.56 Hz); 7.54-8.2 (4H, m)					
46.	CH ₃	H	H		Peso mol=465	Rendimento=28%
	¹ H: 1.15 (3H t, J = 6.99 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.12 Hz); 2.35 (3H, s); 2.92 (2H, d, J = 5.91 Hz); 3.0-3.8 (2H, m); 3.89-3.95 (3H, m); 4.12-4.17 (2H, q, J ₁ = 7.11 Hz, J ₂ = 7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.12 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.33 Hz); 5.99 (2H, s); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.62 (2H, d, J = 1.67 Hz); 6.84-6.88 (3H, m); 7 (2H, d, J = 8.64 Hz)					
49.	CH ₃	H	H		Peso mol=506	Rendimento=50%
	¹ H: 1.15 (3H, t J = 6.99 Hz); 1.123 (3H, t, J = 7.14 Hz); 2.35 (3H, s); 2.92 (2H, m); 3.33-3.59 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 6.7 Hz); 4.04 (2H, t, J = 6.22 Hz); 4.13-4.2 (2H, q, J = 7.11 Hz, J ₂ = 7.11 Hz); 4.31 (2H, t, J = 6.24 Hz); 5.92 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.78 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.99 (1H, d, J = 3.75 Hz); 7.12 (2Q d, J = 858 Hz)					
52.	CH ₃	H	H		Peso mol=427	Rendimento=42%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 2.36 (3H, s); 2.9 (2H, m), 3.3 (1H, m), 3.6 (1H, m); 3.9 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.12-4.2 (2H, q, J ₁ =J ₂ = 7 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.0-7.1 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)					
53.	CH ₃	H	H		Peso mol=527	Rendimento=52%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 6.9); 2.3 (3H, s); 2.90-2.93 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.55 (1H, m); 3.9 (2H, m) 4.1-4.15 (3H, m); 4.2 (2H, m); 5.1 (2H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.3-7.47 (7H, m)					
58.	CH ₃	H	H		Peso mol=441	Rendimento=53%
	¹ H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.93 (2H, d, J = 6.17 Hz); 3.33-3.59 (2H, m); 3.9 (1H, t, J = 6.6 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.15 (2H, m); t, J ₁ = 6.4 Hz, J ₂ = 7 Hz); 4.32 (2H, t, J=6.4 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.68-6.71 (3H, m); 6.8 (1H, d), 7.1 (2H d, J = 8.2 Hz)					

Preparação 10

[3-{4-[2-(5-metil-2-quinolinil)pirrolole-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato de (S)-etilo (Exemplo 62)



Uma mistura do composto (0.8 g), ácido piválico (0.06 g), amino éster (0.4 g) em tolueno (20 ml) foi aquecida em refluxo durante 3 horas com remoção contínua de água usando um aparelho Dean-Stark. Mais tarde foi arrefecida a 20-25 °C e o tolueno foi destilado a pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água DM (20 mL) e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo (2 x 30 mL), lavado com água (2 x 30 mL), solução salina saturada (30 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ para se obter um óleo castanho espesso (0.32 g). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel (100-200) e acetato de etilo - éter petróleo (1:9) como eluente para se conseguir um óleo amarelado espesso (0.1 g).

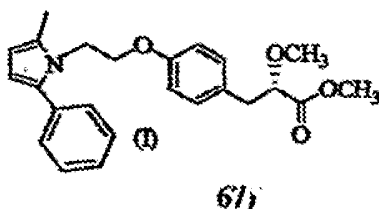
Da mesma maneira que a descrita na Preparação 10, os seguintes compostos da fórmula (I) foram preparados.

Tabela 8:

Ex. No.	Substituintes no anel pirrole em (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
64.	CH ₃	H	H		Peso mol=422	Rendimento=21%
¹ H: 1.15 (3H, J = 7Hz); 1.22 (3H, J = 6.9Hz); 2.39 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 7.02Hz); 3.32-3.57 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 6.63 Hz); 4.15 (2H, q, J ₁ = 7.14 Hz, J ₂ = 7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.06 Hz); 4.81 (2H, t, J = 6.07 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.21 Hz); 6.53 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.75 (2H, d, J = 8.49 Hz), 7.02-7.08 (1H, m); 7.10 (2H, d, J = 8.64); 7.51 (1H, d, J = 8.07 Hz); 7.3-7.6 (1H, m); 8.49-8.50 (1H, m)						

Preparação 12

3-{4-[2-(2-fenil-5-metil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato de (S)-metil (Exemplo



Usando um procedimento similar ao da lista descrita na preparação 7, 3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropanoato de (S)-metilo (3.3 g), e mesilato (Composto No. 64 (tabela 5), 4.38 g), deu o composto do título (1.2 g, 20%).

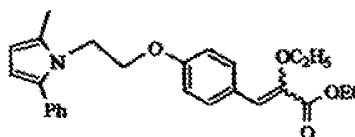
Da mesma maneira que a descrita no exemplo acima, o correspondente derivado propoxi (Exemplo no. 68) foi preparado usando 3-(4-hidroxifenil)-2-propoxi propionato de (S)-propilo e mesilato (dado na Tabela 5).

Tabela 10:

 (I)							
Ex. No.	Substituintes no anel pirrole em (I)						
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
67.	CH ₃	H	H		R=CH ₃	Peso mol=393	Rendimento=20%
	¹ H: 2.37 (3H, s); 2.9-3 (2H, m); 3.33 (3H, s); 3.71 (3H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.96 Hz); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.67 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.30 - 7.40 (5H, m).						
68.	CH ₃	H	H		R=C ₃ H ₇	Peso mol=449	Rendimento=20%
	¹ H: 0.83 (3H, t, J= 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 - 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s) 2.91 (2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 7.4 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.25 - 7.4 (5H, m)						

Preparação no. 13

(E/Z) 2-etoxi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil]prop-2-enoato de etilo (Exemplo 69)



A uma solução de 2-etoxifosfonoacetato de trietilo (12.5 g) em THF seco (60 mL) foi adicionado lentamente a uma suspensão gelada bem agitada de NaH (1.8 g, 60% de dispersão em óleo) em THF seco (60 mL) sob atmosfera de N₃. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 30 min. e foi adicionado 4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi] benzaldeído (composto no. 113) (10.8 g) em THF seco (80 mL). A mistura foi deixada aquecer até 20 °C a 25 °C e agitada durante 3.5 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água (150 mL) e ainda o produto foi extraído com acetato de etilo (2 x 150 mL). O extracto combinado foi lavado com água (150 mL), solução salina (50 mL), e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se conseguir o produto bruto. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando éter de pet.: éter (9:1) como eluente para se conseguir os isómeros E e Z, que foram isolados por remoção dos solventes.

Tabela 11:

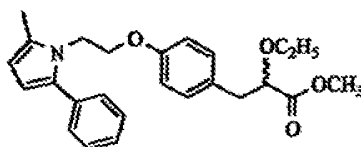
Ex. No.	Substituintes no anel pirrole					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
69.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=419	Rendimento=40% E/Z - isómero
70.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=419	Rendimento=15%

(Continuação)

	E-isómero ¹ H 1.13 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.4 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 3.86-3.95 (4H, m); 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz); 4.27-4.31 (2H, t, J=6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.03 (1H, s); 6.11 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 - 6.6 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.03-7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz) 7.32 - 7.34 (1H, m); 7.35 -7.41 (4H, m).					
71.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=419	Rendimento=15%
	Z-isómero ¹ H: 1.33-1.38 (6H, t, J =7.0 Hz); 2.38 (3H, s); 3.92 - 3.99 (4H, m); 4.24 - 4.33 (4H, m); 5.98 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.11 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.63-6.6 (2H, d, J= 8.9 Hz); 6.92 (1H, s); 7.33 (1H, m); 7.36-7.41 (4H, m); 7.64-7.67 (2H, d, J= 8.8 Hz).					

Preparação 14

(R/S) Metil-2-etoxi-3[4-[2-[2-metil-5-fenil-1H-pirrol-1-il]etoxi]fenil] propanoato (Exemplo 72)



A mistura dos compostos E/Z (Exemplo no. 70 e 71) obtida na preparação 13 (7.1 g, 0.016 mol) e magnésio em rotação (7.3 g, 0.3 mol) em metanol seco (70 mL) foi agitada a 25 °C durante 3.5 h. Foi adicionada H₂O (150 mL) e o pH da mistura de reacção foi ajustado para 2-3 com ácido hidrolórico a 35%. O produto foi extraído em acetato de etilo (2 x 100 mL), o extracto combinado foi lavado com H₂O (2 x 100 mL), solução salina (100 mL) e seco sobre Na₂SO₄. O extracto foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando éter de pet.:éter (9:1) como eluente. O produto obtido foi uma mistura racémica mas o etil éster foi convertido no metil éster.

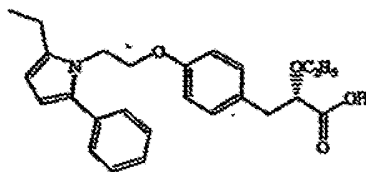
Alternativamente, a mistura de compostos E e Z é hidrogenada na presença de catalisador Pd/C a 10% à pressão de 60 psi para se obter o composto do título.

Tabela 12:

Ex. No.	Substituintes no anel pirrole					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
72.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=407	Rendimento=50%
¹ H: 1.15 (3H, t, J= 7.0 Hz); 2.37 (3H, s); 2.90-2.92 (2H, dd); 3.32-3.35 (1H, m); 3.55-3.57 (1H, m); 3.69 (3H, m); 4.29 (2H, t, J=6.9 Hz); 5.9 (1H,d, J=3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.59 (2H,d, J=8.6 Hz); 7.05 (2H,d, J= 8.5 Hz); 7.26-7.41 (5H, m).						

Preparação 15

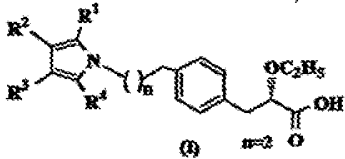
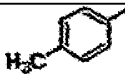
ácido (S)-3-{4-[2-(5-Etil+2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico (Exemplo 96)



Uma mistura de éster substituído (preparado no exemplo 24) (1.3 g), hidróxido de sódio (0.24 g em 5 mL de água D. M.) em metanol (10 mL) foi agitada de 20 °C a 25 °C durante 10 h. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e foi acidificado com ácido hidrocloreto diluído. O produto foi extraído com acetato de etilo (3 x 20 mL) e lavado com água (2 x 30 mL), solução salina (30 mL) e seco sobre sulfato de sódio para se obter um produto oleoso (1.17 g, 96%). O produto bruto (3 g) foi usado no passo seguinte sem purificação.

Da mesma maneira que a descrita na Preparação 15 acima, os seguintes compostos da fórmula (I) (dados na Tabela 13) foram preparados a partir de derivados pirrole substituídos apropriadamente descritos noutra parte:

Tabela 13:

						
Ex. No.	Substituintes no anel pirrole em (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
80.	CH ₃	H	H		Peso mol=393	Rendimento=96%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.92 - 3.02 (2H, dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 4.2 Hz); 3.41 - 3.58 (2H, m); 3.92 (2H, t); 3.98-4.01 (1H, m); 4.1-4.3 (2H, t, J= 6.5 Hz); 5.96 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.1 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.06-7.09 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.2-7.4 (5H, m).					
82.	CH ₃	H	H		Peso mol=407	Rendimento=75%
	¹ H: 1.02 (3H, t, J= 6.9 Hz); 2.34 (3H, s); 2.36 (3H, s); 2.74 (1H, dd); 3.0 (1H, dd); 3.19 - 3.22 (1H, m); 3.4 - 3.45 (1H, m); 3.78 - 3.79 (1H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.6 (1H, d, J = 8.3 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
101.	CH ₃	H	H		Peso mol=383	Rendimento=92%
	¹ H: 1.16 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.38-3.48 (1H, m); 3.55-3.64 (1H, m); 4.00-4.04 (1H, dd, J = 4.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 5.98 Hz); 4.38 (2H, t, J = 6.1 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.32 (1H, d, J = 3.55 Hz); 6.35 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.42-6.43 (1H, m); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.4-7.41 (1H, m)					
102.	CH ₃	H	H		Peso mol=439	Rendimento=99%
	¹ H: 1.14 (3H, t, J=6.9Hz); 2.37 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.92-3.06 (2H, m); 3.32-3.42 (1H, m); 3.57-3.64 (1H, m); 3.9 (2H, t, J = 6.36Hz); 4.0 (1H, dd); 4.28 (2H, t, J=6.3); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.08 (1H, d, J=3.38 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5, Hz); 7.1 (2H, d, J=8.5Hz); 7.26 (2H, d, J= 8.4 Hz); 7.3 (2H, d, J=8.34 Hz)					
103.	CH ₃	H	H		Peso mol=397	Rendimento=95%
	¹ H: 1.07 (3h, t, J= 6.97 Hz); 2.27 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.7-2.8 (1H m); 2.89-2,96 (1H, m); 3.2-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, m); 4.12 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.35 (2H, t, J= 5.9 Hz); 5.79-5.81 (1H, dd, J = 0.69 Hz, J=0.69 Hz); 6.01-6.02 (1H, dd, J=1,1 Hz); 6.15 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.7 (2H, d, 8.6) Hz; 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz) (solvente usado é CD ₃ OD)					
105.	CH ₃	H	H		Peso mol=485	Rendimento=92%
	¹ H: 1.07 (3H, t, J=6.96 Hz); 2.33 (3H, s); 2.7-2.95 (2H, m); 3.2-3.35 (1H, m); 3.5 -3.6 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, m); 3.94 (2H, t, J=5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.1 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.08-7.37 (11H, m) (solvente usado é CD ₃ OD)					

(Continuação)

118.	CH ₃	H	H		Peso mol=357	Rendimento=58%
¹ H: 0.6-0.62 (2H, m); 0.81-0.84 (2H, m); 1.3 (3H, t, J=6.99Hz); 1.3-1.8 (1H, m); 2.28 (3H, s); 2.97-3.04 (2H, m); 3.4-3.6 (2H, m); 4.02-4.03 (1H, m); 4.15 (2H, t, J = 7.9 Hz); 4.33 (2H, t, J = 6.38 Hz); 5.7 (1H, d, J=3.3Hz); 5.76 (1H, d, J=3.28 Hz); 6.78 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.15 (2H, d, J=8.57Hz)						
119.	CH ₃	H	H		Peso mol=433	Rendimento=29%
¹ H: 1.06 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.37 (3H, s); 2.60-2.68 (2H, m); 3.2-3.6 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 4.22 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.55 (2H, t, J = 5.63 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.52 (1H, d, J = 3.62 Hz); 6.69 (2H, d, J = 8.57 Hz); 6.76 (1H, s); 7.1 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.18-7.54 (4H, m)						
122.	CH ₃	H	H		Peso mol=437	Rendimento=82%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.6-2.63 (2H, m); 3.23-3.31 (2H, m); 3.32-3.8 (1H, m); 3.92 (2H, t, J=5.98Hz); 4.26 (2H, t, J=5.97 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.36Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.39 Hz); 5.98 (2H, s); 6.6 (2H, d, J=8.64Hz); 6.84-6.88 (3H, m); 7.11 (2H, d, J = 8.58Hz)						
125.	CH ₃	H	H		Peso mol=478	Rendimento=79%
¹ H: 1.08 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H, s); 2.6-2.62 (2H, m); 3.26-4 (3H, m); 4.06 (2H, t, J = 5.73 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.67 (2H, d, J = 8.64 Hz); 6.86 (1H, d, J = 3.81 Hz); 7.05 (1H, J=3.87 Hz); 7.13 (2H, d, J = 8.58Hz)						
126.	CH ₃	H	H		Peso mol=394	Rendimento=20%
¹ H: 1.08 (3H, t, J = 6.91 Hz); 2.37 (3H, s); 2.7-3.1 (2H, m); 3.23-4.0 (3H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.64 Hz); 4.71-4.78 (2H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.66 Hz); 6.49 (1H, d, J = 3.69 Hz); 6.67 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10-7.14 (3H, m); 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.69-7.72 (1H, m); 8.47- 8.49 (1H, m)						
130.	CH ₃	H	H		Peso mol=399	Rendimento=55%
¹ H: 1.08 (3H, t, J = 6.9Hz); 2.3 (3H, s); 2.88 (2H, m); 3.22-3.6 (2H, m); 3.8 (1H, m); 4.02 (2H, t, J = 6.0Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.5Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.04-7.1 (2H, m); 7.13-7.15 (2H, m); 7.32-7.34 (1H, m) (solvente usado é CD ₃ OD)						
131.	CH ₃	H	H		Peso mol=499	Rendimento=78%
¹ H: 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 2.7-2.9 (2H, m); 3.4-3.5 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.9 (2H, m); 4.2 (2H, m); 5.0 (2H, s), 5.8 (1H, d, J=3.4Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.35-7.44 (7H, m) (solvente usado é CD ₃ OD)						

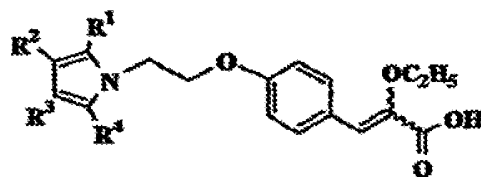
(Continuação)

138.	CH ₃	H	H		Peso mol=487	Rendimento=50%
¹ H: 0.9 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.6 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m); 3.0-3.1 (4H, m); 3.3-3.4 (1H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.8-3.9 (2H, m); 4.1-4.2 (2H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.4 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 (2H, d, J = 8.47 Hz); 7.2-7.3 (2H, m); 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz)						

Preparação 17

Ácido (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropen-2-óico

Da mesma maneira do procedimento dado na Preparação 15, os ésteres descritos nos exemplos 69, 70, 71 podem ser convertidos num ácido correspondente.



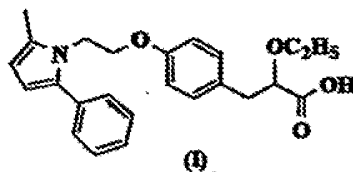
(Exemplo 140)

Tabela 15:

Ex. No.	Substituintes no anel pirrole em (1h)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
140.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=391	Rendimento=59%
141.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=391	Rendimento=25%
	E-isómero ¹ H: 1.35 (3H t, J = 6.8 Hz); 2.36 (3H, s); 3.8 - 3.9 (4H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.5 (1H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.3 - 7.4 (5H, m).					
142.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=391	Rendimento=25%
	Z-isómero ¹ H: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.3 (3H, s); 3.9 - 4.02 (4H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.0 (1H, s); 7.26 - 7.42 (5H, m); 7.6 (2H, d, J = 8.8 Hz).					

Preparação 18

Ácido (R/S) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi] fenil}-2-etoxipropanóico (Exemplo 143)

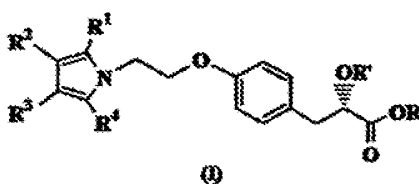


Usando um procedimento similar ao descrito na Preparação 15, o éster racémico (Exemplo 72) foi hidrolisado no seu ácido correspondente.

Tabela 16:

Ex. No.	Substituintes no anel pirrole					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
143.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=393	Rendimento=50%
¹ H: 1.06 (3H, t, J= 6.0 Hz); 2.3(3H, s); 2.75-2.84 (2H, m); 3.15-3.25 (1H, m); 3.5-3.6(1H, m); 3.7 (1H, m); 3.88 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.91 (1H, d, J=3.3); 6.53-6.56 (2H, d, J=8.6Hz); 7.1 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.28-7.38 (5H, m).						

Preparação 19

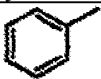


Usando um procedimento similar ao descrito na Preparação 15, o metoxi e o propoxi éster (Exemplo 67 e 68) foram hidrolisados no seu ácido correspondente.

Tabela 17:

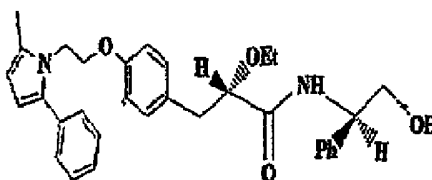
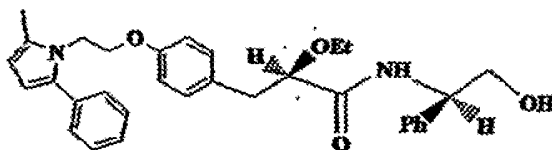
Ex. No.	Substituintes no anel pirrole				R'		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
144.	CH ₃	H	H		CH ₃	Peso mol=379	Rendimento=20%

(Continuação)

145.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	Peso mol=408	Rendimento=22%

Preparação 20

[2R, N(1S)]/[2S, N(1S)]2-Etoxi-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil} propanamida



(Exemplo 146)

(Exemplo 147)

A uma solução bem agitada de ácido (±) 2-etoxi 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-propanóico (1 g, 2 mmol) (preparada como no Exemplo no. 143) em diclorometano seco (10 mL), foi adicionada trietilamina (0.674 mL, 0.485 g, 4 mmol) a 0 °C, seguida por etilcloroformato (0.311 g, 0.275 mL, 2 mmol) e agitada durante 3.5 h à mesma temperatura. A esta reacção, foi adicionada uma solução com (S)-fenil glicinol (0.329 g, 2 mmol) em diclorometano (5 mL) e trietilamina (0.674 mL, 0.485 g, 4 mmol) de 0 °C a 5 °C. Após agitação durante 3 h de 0 a 10 °C, a reacção foi aquecida para 20 - 25 °C e agitada durante 16 h. A mistura de reacção foi diluída com diclorometano (20 mL) e lavada com H₂O (20 mL), solução salina (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ anid. e evaporada.

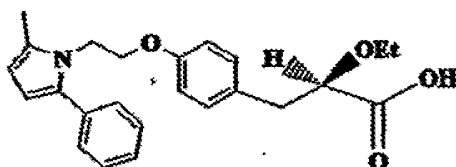
O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel usando um gradiente de 10 - 50% de acetato de etilo : éter de pet. como eluente para se conseguir primeiramente o diastereoisômero designado como [(2R)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida e [(2S)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida.

Tabela 18:

Ex. No.	Substituintes no anel pirrole					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
146.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=407	Rendimento=50%
	(2R) diastereoisômero ¹ H: 1.12 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.30 (3H, s); 2.80- 3.1 (2H, dd); 3.5 (2H, m); 3.91- 3.95 (5H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.60 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 -7.1 (4H, m); 7.2 -7.3 (3H, m); 7.32 - 7.4 (5H, m).					
147.	CH ₃	H	H	Fenil	Peso mol=407	Rendimento=50%
	(2S) diastereoisômero ¹ H: 1.18 (3H, t, J =7.0 Hz); 2.39 (3H, s); 2.80 - 3.1 (2H, dd); 3.5 - 3.55 (2H, m); 3.84 - 3.97 (5H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.55 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.9-7.1 (4H, d, J = 8.5 Hz); 7.22 - 7.26 (3H, m) 7.41 (5H, m).					

Preparação 21

Ácido (R)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico a partir do diastereoisômero correspondente (Exemplo no. 148)

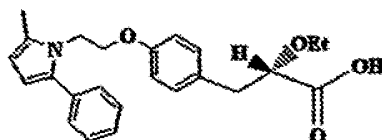


Uma solução de [(2R)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)

propanamida (Exemplo no. 146) (280 mg, 0.546 mmol) numa mistura de ácido sulfúrico 1M (7 mL) e dioxano : H₂O : HCl (1:1:56 mL) foi aquecida a 100 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi arrefecida para 20 °C a 30 °C. O produto foi extraído em acetato de etilo (2 x 30 mL). O extracto combinado foi lavado com H₂O (3 x 30 mL), solução salina (30 mL) e seco sobre Na₂SO₄ anid. O acetato de etilo foi evaporado sob pressão reduzida para se conseguir o produto (252 mg).

Preparação 22

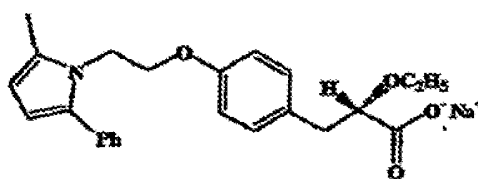
Ácido (S)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico a partir do diastereoisómero correspondente (Exemplo No. 149)



Uma solução de [(2S)-N(1S)]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida (Exemplo no. 147) foi tratada do mesmo modo da preparação 20 para se obter o correspondente ácido opticamente activo. Foi descoberto ser idêntico ao obtido atrás (Exemplo no. 80).

Preparação 23

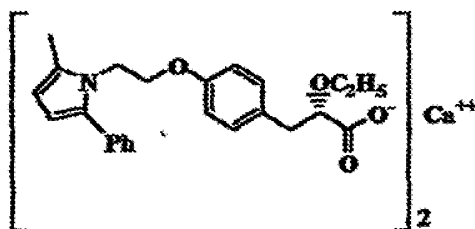
Sal do ácido (S)-3-{4[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico de sódio (Exemplo 164)



O ácido preparado no exemplo 80 (2.6 g) foi dissolvido em metanol (30 mL), foi adicionado hidróxido de sódio (0.264 g) e agitado durante 1 hora de 20 °C a 25 °C. Mais tarde, o metanol foi destilado a pressão reduzida, para se obter um produto oleoso. Foi agitado com diisopropil éter (50 mL) a 20-30 °C. Foi obtido o sal de sódio sólido e filtrado cuidadosamente (2.3 g).

Preparação 24

Sal do ácido (S) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxi propanóico de cálcio (Exemplo 165)



O sal de sódio do exemplo 164 (0.200 g), foi dissolvido em metanol (10 mL) e tratado com acetato de cálcio (0.090 g) a 20 °C - 25 °C. Além disso, foram adicionados 50 mL de água quando o sal de cálcio do ácido precipitou. O precipitado foi filtrado, lavado com água e depois com di-isopropil éter (2 x 20 mL) para se conseguir o composto do título.

Usando procedimento acima para o Exemplo 164 e Exemplo 165 são preparados os seguintes sais usando os ácidos/bases apropriados ou de acordo com os métodos conhecidos na literatura.

Tabela 19:

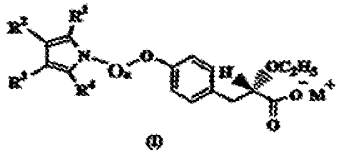
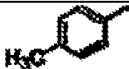
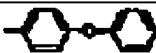
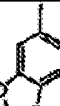
 (I)						
Substituintes no anel pirrole em (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Sais Na ⁺ do Exemplo no.	Sais Ca ⁺⁺ do Exemplo no.
CH ₃	H	H		2	164.	165.
CH ₃	H	H		2	166.	167.
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	2	190.	191.
CH ₃	H	H		2	200.	201.
CH ₃	H	H		2	202.	203.
CH ₃	H	H		2	204.	205.
CH ₃	H	H		2	208.	209.
CH ₃	H	H		2	234.	235.
CH ₃	H	H		2	236.	237.
CH ₃	H	H		2	242.	243.
CH ₃	H	H		2	248.	249.
CH ₃	H	H		2	250.	251.
CH ₃	H	H		2	258.	259.
CH ₃	H	H		2	260.	261.
CH ₃	H	H		2	270.	271.

Tabela 20:

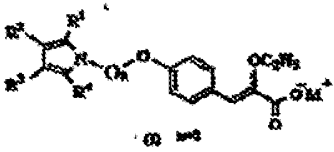
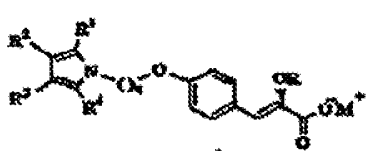
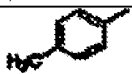
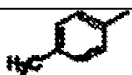
						
Substituintes no anel pirrole em (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Sais Na ⁺ do Exemplo no.	Sais Ca ⁺⁺ do Exemplo no.
CH ₃	H	H		2 E-isómero	276.	277.
CH ₃	H	H		2 Z-isómero	278.	279.

Tabela 21:

								
Ex. No.	Substituinte no anel de pirrole				R ³	M		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
230.	CH ₃	H	H		CH ₃	Na	Peso mol.=401	Rendimento=100%
	¹ H: 2.37 (3H, s); 2.93 - 3.03 (2H, m); 3.37 (3H, s); 3.90 - 3.96 (3H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.57 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.61 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.08 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.26 - 7.41 (5H, m)							
281.	CH ₃	H	H		CH ₃	Ca	Peso mol.=796	Rendimento=44%
	¹ H: 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 - 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (6H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.61 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.40 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.25 - 7.40 (5H, m).							
282.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	Ca	Peso mol.=852	Rendimento=42%
	¹ H: 0.77 (3H, t, J = 7.41 Hz); 1.47 - 1.49 (4H, m); 2.34 (3H, s); 2.60 - 2.63 (2H, s); 3.07 - 3.38 (2H, m); 3.90 (2H, t, J = 6.01 Hz); 4.31 (2H, t, J = 6.61 Hz); 5.87 (1H, d, J = 3.36 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.58 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.29 - 7.40 (5H, m).							

Os compostos da presente invenção baixaram triglicéridos, colesterol total, LDL, VLDL e aumentaram HDL e baixaram os

níveis de glucose no soro. Isto foi demonstrado através de experiências em animais *in vivo*.

A) Demonstração da eficácia *in vitro* dos compostos:

i) Determinação da actividade hPPAR α :

Constructos de vectores de expressão quimérica que contêm as sequências translacionais de PPAR α e sequências de aminoácido do domínio de ligação do DNA foram fundidos e inseridos no vector básico PGL3. A expressão e sequência foram verificadas através de análise de sequência e immunoblot (analisador de DNA ABI). Estes vectores quiméricos que contêm uma ligação de ligandos bem como do domínio de ligação do DNA e um plasmídeo repórter que contém o gene luciferase dirigido pelo promotor SV40 foram transfectados para uma célula CV-1 usando a transfectina (Gibco BRL, USA). Também foi transfectado um plasmídeo repórter de controlo para monitorizar a eficiência da transfecção. Após 48 h de transfecção, o composto de teste foi adicionado em várias concentrações e incubado durante a noite. A actividade da luciferase foi analisada como uma função da ligação do composto / capacidade de activação de PPAR α , pelo sistema de ensaio de luciferase (promega, USA).

ii) Determinação da actividade de hPPAR γ :

Constructos de vectores de expressão quimérica que contêm as sequências translacionais de PPAR γ e sequências de aminoácido do domínio de ligação do DNA foram fundidos e inseridos no vector básico PGL3. A expressão e sequência foram verificadas através de análise de sequência e immunoblot (analisador de DNA ABI). Estes vectores quiméricos que contêm uma ligação de ligandos bem como do domínio de ligação do DNA e um plasmídeo repórter que contém o gene luciferase dirigido

pelo promotor SV40 foram transfectados para uma célula CV-1 usando a transfectina (Gibco BRL, USA). Também foi transfectado um plasmídeo repórter de controlo para monitorizar a eficiência da transfecção. Após 48 h de transfecção, o composto de teste foi adicionado em várias concentrações e incubado durante a noite. A actividade da luciferase foi analisada como uma função da ligação do composto / capacidade de activação de PPAR γ , pelo sistema de ensaio de luciferase (promega, USA).

B) Demonstração da eficácia *in vivo* dos compostos:

i) Abaixamento da actividade de triglicéridos no soro e colesterol total em ratinhos Swiss albinos:

Os ratinhos Swiss albinos machos (SAM) foram criados em gaiolas para animais Zydus. Todos estes animais foram mantidos sob ciclos de 12 horas de luz e escuro a 25 ± 1 °C. Aos animais foi dado uma alimentação laboratorial padrão (NIN, Hiderabad, India) e água sem restrições. Foram usados SAM com uma gama de 20-30 g de peso corporal.

Os compostos de teste foram administrados aos ratinhos Swiss albinos oralmente em doses de 0.001 a 50 mg /kg/ dia durante 6 dias. O composto foi administrado após a suspensão em CMC a 0.25% ou por dissolução em água, quando o composto é solúvel em água. Os ratinhos de controlo foram tratados com veículo (0.25% de Carboximetilcelulose; dose de 10 ml/kg).

As amostras sanguíneas foram colhidas no dia 0 e no estado alimentado 1 hora após a administração do fármaco no dia 6 do tratamento. O sangue foi colhido em capilares sem heparina e o soro foi analisado para os triglicéridos e colesterol total (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H, O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27). A medição dos triglicéridos e colesterol total no soro

foi feita usando kits comerciais (Zydus-Cadila, Patline, Ahmedabad, India).

Fórmula para cálculo:

A percentagem de redução dos triglicéridos/colesterol total foi calculada de acordo com a fórmula:

Percentagem de redução (%) =

$$1 - \left[\frac{TT/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

OC = valor do grupo de controlo no dia zero

OT = valor do grupo tratado no dia zero

TC = grupo controlo no dia de teste

TT = grupo tratado no dia teste

Tabela 1:

Abaixamento da actividade de Triglicéridos em ratinhos Swiss albinos:		
Exemplo No.	Dose (mg/kg/dia)	% de abaixamento de triglicéridos
235	3	55
209	3	57

ii) Actividade de abaixamento do colesterol em modelos de ratos hipercolesterolémicos

Os ratos Sprague Dawlei machos foram criados em gaiolas para animais Zydus mantidos sob ciclos de 12 horas de luz e escuro a 25 ± 1 °C. Os ratos com uma gama de 100-150 g de peso corporal foram usados para a experiência. Os animais foram

tornados hipercolesterolêmicos através da alimentação de 1% de colesterol e 0.5% de colato de sódio misturados com o alimento laboratorial padrão (NIN, Hiderabad, India) e água sem restrição durante 5 dias. Os animais foram mantidos com a mesma dieta ao longo da experiência [Petit D., Bonnefis M. T., Rey C and Infante R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein syntesis in normal and hyperlipidemic rats, Atherosclerosis, 74, 215-225 (1988)].

Os compostos de teste foram administrados oralmente numa dose de 0.03 a 50 mg/kg/dia durante 4 dias, após a suspensão em CMC a 0.25% ou por dissolução em água, quando o composto é solúvel em água. O grupo de controlo foi tratado apenas com veículo (0.25% de Carboximetilcelulose; dose de 10 ml/kg).

As amostras sanguíneas foram colhidas no dia 0 e no estado alimentado 1 hora após a administração do fármaco no dia 6 do tratamento. O sangue foi colhido a partir do sino retro-orbital através de capilares sem heparina e as amostras do soro foram analisadas para os triglicéridos e colesterol total no soro usando kits comerciais (Zydus-Cadila, Patline, Ahmedabad, India). Kits comerciais para LDL e HDL (Point Scientific, USA). O colesterol LDL e o VLDL foram calculados a partir dos dados obtidos para o colesterol total, HDL e triglicéridos.

A redução no colesterol VLDL é calculada de acordo com a fórmula

$$\text{Colesterol VLDL em mg/dl} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - \text{Colesterol LDL}$$

Exemplo No.	Dose (mg/kg/dia)	Redução Colesterol Total (%)
205	3	59

iii) Abaixamento da actividade da glucose no soro em modelos de ratinhos db/db

Os animais homozigóticos, ratinhos C57BL/KsJ-db/db, são obesos, hiperglicémicos, hiperinsulinémicos e resistentes à insulina (J. Clin. Invest., 85, 962-967, 1990), enquanto que os heterozigóticos são magros e normoglicémicos. Os animais homozigóticos simulam com muita proximidade a diabetes tipo II humana quando os níveis de açúcar no sangue não são suficientemente controlados. Uma vez que este tipo de modelo se assemelha à diabetes mellitus tipo II humana, os compostos da invenção foram testados quanto à sua actividade antidiabética neste modelo.

Os compostos da presente invenção mostraram abaixamento das actividades glucose e triglicéridos no soro. Foram usados nesta experiência ratinhos C57, BL/KsJ-db/db machos com 8 a 14 semanas de idade, com um peso corporal na gama de 40 a 60 gramas, obtidos a partir de Jackson Laboratory, USA.

Os compostos de teste foram suspensos em 0.25% de carboximetil celulose ou dissolvidos em água, quando o composto é solúvel em água, e administrados ao grupo de teste com 6 animais numa dose de 0.001 mg a 50 mg/kg através de gavagem oral diariamente durante 6 dias. O grupo de controlo recebeu um veículo (dose de 10 ml/kg). No dia 6, uma hora após o doseamento do fármaco, foi colhido sangue a partir do sino retro-orbital e o soro foi analisado por medição da glucose e dos triglicéridos usando kits comerciais (Zydus-Cadila, Patline, Ahmedabad, India). O abaixamento das actividades da glucose e dos triglicéridos no plasma do composto de teste foi calculado de acordo com a fórmula:

Porcentagem de redução (%) =

$$1 - \left[\frac{TD/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

OC = valor do grupo de controlo no dia zero OT = valor do grupo tratado no dia zero

TC = grupo controlo no dia de teste TT = grupo tratado no dia teste

Exemplo No.	Dose (mg/kg/dia)	Redução da glucose no soro (%)	Redução de TG no soro (%)
237	1	62	11
261	1	67	27

iv) Efeito do abaixamento no soro de triglicéridos/colesterol/peso corporal em hamsters Golden Sirian:

Os hamsters Golden Sirian machos foram alimentados com uma dieta padrão misturada com 1% de colesterol e 0.5% de colato de sódio durante 5 dias. No dia 6 os compostos de teste numa dose entre 1 mg e 10 mg/kg/dia foram administrados como uma suspensão CMC, e a mesma dieta foi mantida durante os 15 dias seguintes. No dia 15 foram colhidas amostras de sangue no estado alimentado, uma hora após a administração do fármaco a partir do sino retro-orbital e o soro foi analisado para os triglicéridos e colesterol usando kits comerciais (Zydus-Cadila, Patline, Ahmedabad, India). O peso corporal foi medido com relação ao grupo não tratado na dieta hipercolesterémica. Os compostos da presente invenção reduziram os triglicéridos, colesterol e peso corporal neste modelo animal.

Não foram observados efeitos adversos para qualquer um dos compostos mencionados da invenção. Os compostos da presente

invenção apresentaram bom abaixamento no soro e abaixamento da actividade dos lípidos e colesterol nos animais usados na experiência. Estes compostos são úteis para teste/profilaxia de doenças causadas por hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia tal como NIDDM, doenças cardiovasculares, AVC, hipertensão, uma vez que as doenças estão interligadas umas às outras.

Lisboa, 21 de Julho de 2011

REIVINDICAÇÕES

1- Um composto, caracterizado por ser seleccionado a partir de:

[(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2 hidroxi-1-feniletil)propanamida;

[(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil) propanamida;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxilfenil]-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-{4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxilfenil]-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxilfenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis;

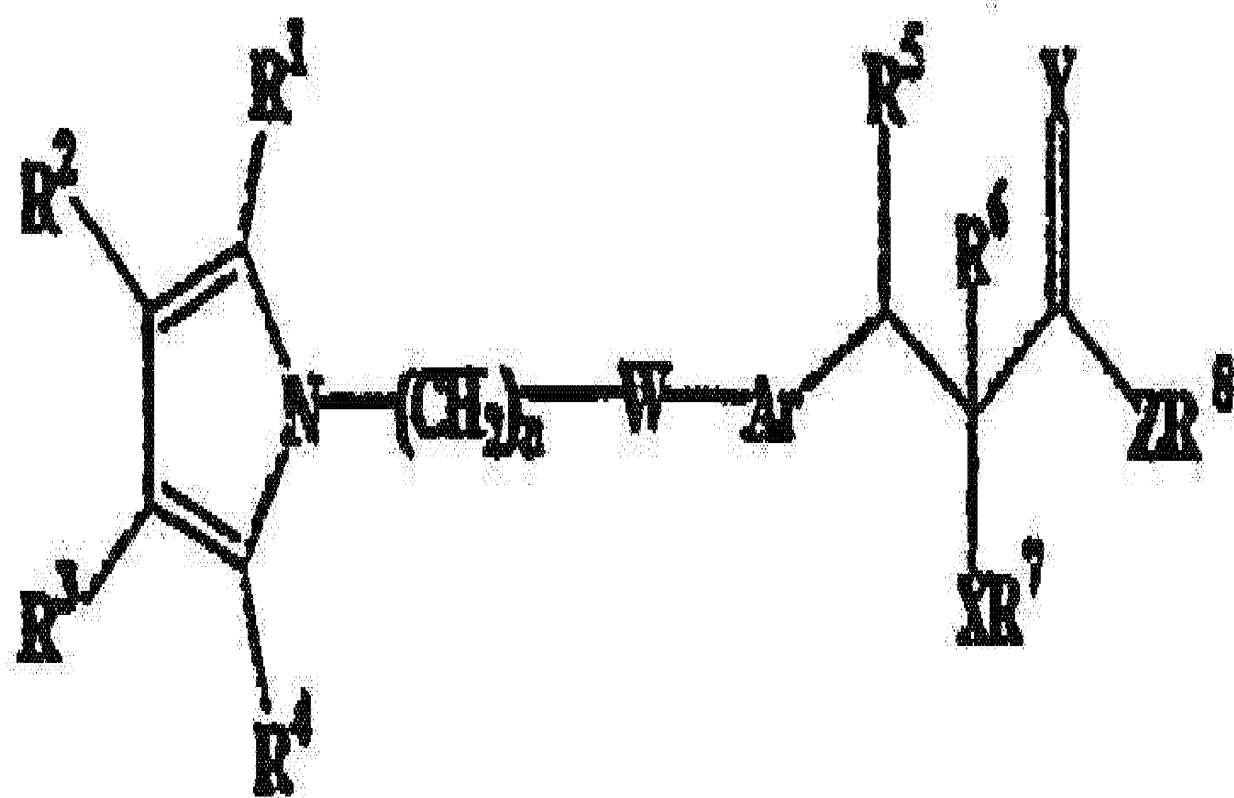
ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanóico e seus sais e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

Lisboa, 21 de Julho de 2011

RESUMO

<u>EPÍGRAFE:</u>	<u>"NOVOS COMPOSTOS PIRROLE COM ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS E HIPOCOLESTEROLÉMICAS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E A SUA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA"</u>
------------------	--

A presente invenção diz respeito a novos compostos de pirrole substituídos, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, suas formas polimorfas, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e composições farmaceuticamente aceitáveis que os contêm. Particularmente, a presente invenção diz respeito a novos compostos de pirrole substituídos com a fórmula geral (I), seus análogos, seus derivados, suas formas polimorfas, suas formas tautoméricas, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm. A invenção também diz respeito ao processo de preparação de tais compostos, de uma composição que contém tal composto e do uso de tal composto e composição em medicina. Os compostos baixam os níveis de triglicéridos no sangue e podem ser úteis no tratamento da obesidade, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, síndrome X e diabetes.



(I)