



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 161**

51 Int. Cl.:

C07D 207/333 (2006.01) **C07D 207/337** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **C07D 207/32** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02720442 .9**

96 Fecha de presentación : **17.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1386913**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

54 Título: **Derivados de pirrol.**

30 Prioridad: **19.04.2001 JP 2001-120887**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.**
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku Osaka-shi, Osaka-fu, JP

72 Inventor/es: **Nagata, Ryu;**
Maruta, Katsunori;
Iwai, Kiyotaka;
Kitoh, Makoto;
Ushiroda, Kantaro y
Yoshida, Kozo

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrol.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirrol y sus sales. En detalle, la presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirrol y sales de los mismos que tienen actividad antidiabética. En más detalle, la presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirrol y sales de los mismos que tienen actividad antidiabética que mejora la resistencia a la insulina y controla de forma segura el nivel de azúcar en sangre.

Recientemente, debido a la occidentalización de los hábitos alimenticios y al aumento del estrés social, el número de pacientes con diabetes mellitus ha sufrido un aumento significativo. La diabetes mellitus es una enfermedad que constituye la causa principal de la hiperglicemia crónica y el síntoma de dicha enfermedad se presenta por la falta de insulina o por un exceso de factor inhibidor de la actividad de la insulina. A saber, la diabetes mellitus se caracteriza por una falta absoluta o relativa de actividad de la insulina. La diabetes mellitus se clasifica clínicamente en diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) y diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID).

Se intenta primeramente el tratamiento de la diabetes mellitus con ejercicio terapéutico o terapia dietética. En caso de que el descenso del azúcar en sangre sea insuficiente incluso con estas terapias, se intenta entonces la terapia medicamentosa. Como agente antidiabético oral, se usa frecuentemente la sulfonilurea (agente SU).

La actividad de este agente se basa en la promoción de la secreción de insulina en el páncreas y, por lo tanto, se produce hipoglicemia como efecto colateral. Además, se sabe que se produce inactividad secundaria debido a agotamiento del páncreas por muchos usos de un agente SU. Por otra parte, se puso atención en los derivados de tiazolidinadiona como agentes antidiabéticos, los cuales fueron recientemente descubiertos (Diabetes 2 Nihon Rinsho, 725: 125-145 (1997)), por ser agentes que pueden controlar el azúcar en sangre por un nuevo mecanismo que muestra un efecto mejorador de la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se refirió alteración hepática como efecto colateral significativo con estos derivados y dichos derivados presentan un gran problema de seguridad.

WO 98/05637 se relaciona con ciertos ácidos acilpirroldicarboxílicos y ácidos y acilindoldicarboxílicos.

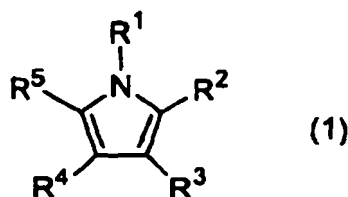
El problema que hay que resolver es disponer de un agente antidiabético que mejore la resistencia a la insulina y tenga mayor seguridad.

Los presentes inventores han estudiado a fondo para descubrir que derivados de pirrol mejoran la hiperglicemia mejorando la resistencia a la insulina y que son superiores en cuanto a seguridad y útiles como agentes antidiabéticos. Se completó entonces la presente invención.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirrol y sus sales.

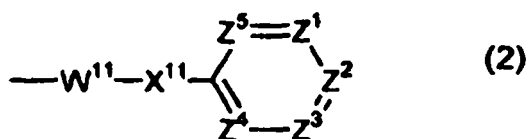
A saber, la presente invención se relaciona con

(1) Un derivado de pirrol de fórmula genérica (1):



donde

R¹ es de fórmula (2):



[donde

X¹¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

ES 2 309 161 T3

W¹¹ es un alquileo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno; alqueniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno; o alquiniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno;

cualquiera de Z¹ y Z² es un átomo de carbono substituido por la fórmula: -X¹-Y¹-COR⁶ (donde X¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y¹ es alquileo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno o ciano; alqueniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno o ciano; o alquiniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno o ciano; y

R⁶ es hidroxi; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄); y el otro es un átomo de carbono substituido por hidrógeno; hidroxi; un halógeno; ciano; carbamoiho; alquilaminocarboniho C₂₋₅; dialquilaminocarboniho C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquiniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno); y

Z³, Z⁴ y Z⁵ son independientemente los unos de los otros un átomo de carbono substituido por hidrógeno; hidroxi; un halógeno; ciano; carbamoiho; alquilaminocarboniho C₂₋₅; dialquilaminocarboniho C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquiniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcocicarboniho C₂₋₅, alquilarboniho C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoiho, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno];

cualquiera de R² y R³ son de fórmula: -W²¹-A²¹ (donde W²¹ es alquileo C₁₋₆ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquileo puede formar un carboniho; alqueniho C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, donde un resto de metileno en dicho alquiniho puede formar un carboniho; -CONH-; o -CONHCH₂-; y

A²¹ es arilo C₆₋₁₂ no substituido; arilo C₆₋₁₂ substituido por alquilo C₁₋₆ eventualmente substituido por hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₅, dialquilaminocarboniho C₃₋₉, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₄, dialquilsulfamoiho C₂₋₈ o ciano, por aralquilo C₇₋₈ eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₅, dialquilaminocarboniho C₃₋₉, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₄, dialquilsulfamoiho C₂₋₈ o ciano, por fenoxi eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o por alquenihoi C₃₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₇, dialquilaminocarboniho C₃₋₁₄, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₆, dialquilsulfamoiho C₂₋₁₂, alqueniho C₂₋₅, alquilsulfonihoi C₁₋₄, alquilsulfonihoi C₁₋₄, alquiltfo C₁₋₄ o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₅, dialquilaminocarboniho C₃₋₉, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₄, dialquilsulfamoiho C₂₋₈ o ciano, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₅, dialquilaminocarboniho C₃₋₉, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₄, dialquilsulfamoiho C₂₋₈ o ciano, o por alquenihoi C₃₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiho, alquilaminocarboniho C₂₋₇, dialquilaminocarboniho C₃₋₁₄, sulfamoiho, alquilsulfamoiho C₁₋₆, dialquilsulfamoiho C₂₋₁₂ o ciano; y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno; y

R⁵ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, alcanoihoi C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno,

o su sal.

(2) El derivado de pirrol o su sal del apartado (1) anterior donde Z^1 es un átomo de carbono substituido por la fórmula: $-X^1-Y^1-COR^6$ (donde X^1 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y^1 es alquileo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; o alquinihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; y R^6 es hidroxí; o alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4}); y Z^2 es un átomo de carbono substituido por hidrógeno; hidroxí; un halógeno; ciano; carbamoihoi; alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} ; dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} ; alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; alquinihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; o alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o un halógeno.

(3) El derivado de pirrol o su sal en el apartado (1) anterior donde Z^2 es un átomo de carbono substituido por la fórmula: $-X^1-Y^1-COR^6$ (donde X^1 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y^1 es alquileo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; o alquinihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno o ciano; y R^6 es hidroxí; o alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4}); y Z^1 es un átomo de carbono substituido por hidrógeno; hidroxí; un halógeno; ciano; carbamoihoi; alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} ; dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} ; alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; alquinihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcoxícarbonihoi C_{2-5} , alquícarbonihoi C_{2-5} , acíhoi C_{1-4} , un halógeno, ciano, carbamoihoi, amino, alquiliamino C_{1-4} o dialquiliamino C_{2-8} ; o alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o un halógeno.

(4) El derivado de pirrol o su sal en el apartado (2) anterior donde R^2 es de fórmula: $-W^{21}-A^{21}$ (donde W^{21} es alquileo C_{1-6} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquileo puede formar un carbonihoi; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , donde un resto de metileno en dicho alquenihoi puede formar un carbonihoi; $-CONH-$; o $-CONHCH_2-$; y A^{21} es arilo C_{6-12} no substituido; arilo C_{6-12} substituido por alquilo C_{1-6} eventualmente substituido por hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-4} , dialquiliamino C_{2-8} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} ; sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-4} , dialquilsulfamoihoi C_{2-8} o ciano, por aralquilo C_{7-8} eventualmente substituido por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halógeno alquilo C_{1-4} o un halógeno, por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-4} , dialquiliamino C_{2-8} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-4} , dialquilsulfamoihoi C_{2-8} o ciano, por fenoihoi eventualmente substituido por alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halógeno alquilo C_{1-4} o un halógeno, o por alquenihoi C_{3-4} , hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-6} , dialquiliamino C_{2-12} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-7} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-14} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-6} , dialquilsulfamoihoi C_{2-12} , alquenihoi C_{2-5} , alquilsulfonihoi C_{1-4} , alquilsulfonihoi C_{1-4} , alquiltíio C_{1-4} o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-4} , dialquiliamino C_{2-8} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-4} , dialquilsulfamoihoi C_{2-8} o ciano, por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-4} , dialquiliamino C_{2-8} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-4} , dialquilsulfamoihoi C_{2-8} o ciano, o alquenihoi C_{3-4} , hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-6} , dialquiliamino C_{2-12} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-7} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-14} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-6} , dialquilsulfamoihoi C_{2-12} o ciano; y R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} o un halógeno; o un halógeno.

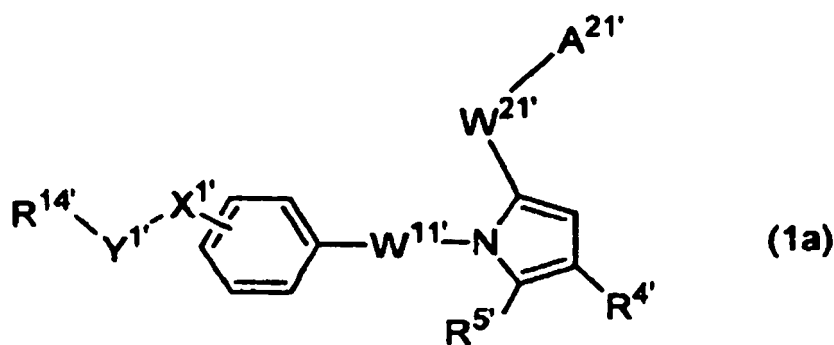
(5) El derivado de pirrol o su sal del apartado (2) anterior donde R^3 es de fórmula: $-W^{21}-A^{21}$ donde W^{21} es alquileo C_{1-6} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, alcanoihoi C_{1-4} o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquileo puede formar un carbonihoi; alquenihoi C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , donde un resto de metileno en dicho alquenihoi puede formar un carbonihoi; $-CONH-$; o $-CONHCH_2-$; y A^{21} es arilo C_{6-12} no substituido; arilo C_{6-12} substituido por alquilo C_{1-6} eventualmente substituido por hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alcanoihoi C_{1-4} , un halógeno, amino, alquiliamino C_{1-4} , dialquiliamino C_{2-8} , carbamoihoi, alquiliaminocarbonihoi C_{2-5} , dialquiliaminocarbonihoi C_{3-9} , sulfamoihoi, alquilsulfamoihoi C_{1-4} , dialquilsulfamoihoi C_{2-8} o ciano, por aralquilo

C₇₋₈ eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₉, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, por fenoxi eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o por alqueniłoxi C₃₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₇, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₁₄, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₆, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₁₂, alqueniłlo C₂₋₅, alquilsulfoniłoxi C₁₋₄, alquilsulfoniłlo C₁₋₄, alquiltiıo C₁₋₄ o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, o alqueniłoxi C₃₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₇, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₁₄, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₆, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₁₂ o ciano); y R² es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno.

(6) El derivado de pirrol o su sal del apartado (3) anterior donde R² es de fórmula: -W²¹-A²¹ (donde W²¹ es alquilenıo C₁₋₆ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄ o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquilenıo puede formar un carboniłlo; alqueniłeno C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, donde un resto de metileno en dicho alqueniłeno puede formar un carboniłlo; -CONH-; o -CONHCH₂-; y A²¹ es arilo C₆₋₁₂ no substituido; arilo C₆₋₁₂ substituido por alquilo C₁₋₆ eventualmente substituido por hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, por aralquilo C₇₋₈ eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, por fenoxi eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o por alqueniłoxi C₃₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₇, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₁₄, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₆, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₁₂, alqueniłlo C₂₋₅, alquilsulfoniłoxi C₁₋₄, alquilsulfoniłlo C₁₋₄, alquiltiıo C₁₋₄ o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoiłlo; alquilaminocarboniłlo C₂₋₅, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₉, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₄, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₈ o ciano, o por alqueniłoxi C₃₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoiłlo, alquilaminocarboniłlo C₂₋₇, dialquilaminocarboniłlo C₃₋₁₄, sulfamoiłlo, alquilsulfamoiłlo C₁₋₆, dialquilsulfamoiłlo C₂₋₁₂ o ciano); y R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxí, alcanoiłoxi C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno.

La presente invención se relaciona también con

(7) un derivado de pirrol de fórmula genérica (1a) y una sal del mismo:



donde

$R^{4'}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} o un halógeno, o un halógeno;

5 $R^{5'}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} o un halógeno, o un halógeno;

$R^{14'}$ es carboxilo;

10 $X^{1'}$ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, donde $X^{1'}$ se une en una posición meta o para con respecto a $W^{11'}$;

15 $Y^{1'}$ es alquilenilo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno; alquilenilo C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno; o alquinileno C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

$W^{11'}$ es alquilenilo C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} o un halógeno; alquilenilo C_{2-5} eventualmen-
te substituido por alquilo C_{1-4} o un halógeno; o alquinileno C_{2-5} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} o un
halógeno;

20 $W^{21'}$ es alquilenilo C_{1-4} en el cual el metileno puede formar carbonilo y dicho alquilenilo está eventualmente subs-
tituido por alquilo C_{1-4} ; alquilenilo C_{2-5} en el cual el metileno puede formar carbonilo y dicho alquilenilo está
eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} ; -CONH-; o -CONHCH₂-; y

25 $A^{21'}$ es arilo C_{6-12} no substituido; arilo C_{6-12} substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por hidroxilo, un
halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} , por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} o
dialquilamino C_{2-8} , por un halógeno o dialquilamino C_{2-12} ; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene
1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo
de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales
o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de
30 azufre substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por hidroxilo, un halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino
 C_{2-8} , por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido, por dialquilamino C_{2-8} , por un halógeno, o por dialquilamino C_{2-12} ;

(8) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y $R^{5'}$ es hidrógeno;

35 (9) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno;

(10) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $X^{1'}$ es un enlace sencillo;

(11) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno;

40 (12) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $X^{1'}$ es un átomo de azufre;

(13) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $Y^{1'}$ es alquilenilo C_{1-4} eventualmente substituido
por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

45 (14) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $Y^{1'}$ es metileno eventualmente substituido por
alquilo C_{1-4} ;

(15) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{11'}$ es alquilenilo C_{2-5} no substituido, alquilenilo
50 C_{2-5} no substituido o alquinileno C_{2-5} no substituido;

(16) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{11'}$ es propenileno;

(17) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{11'}$ es propenileno y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno;

55 (18) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{21'}$ es carbonilo, -CONH-, -CONHCH₂- o
-C(=O)CH₂-;

(19) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{21'}$ es carbonilo;

60 (20) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $W^{21'}$ es carbonilo y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno;

(21) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substi-
tuido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} , por alcoxi C_{1-4}
65 eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} , o por un halógeno o dialquilamino C_{2-12} ;

(22) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde A^{21} es fenilo no substituido o fenilo substituido por
alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, o por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno;

ES 2 309 161 T3

(23) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;

(24) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;

(25) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $R^{14'}$ es carboxilo e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

(26) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno.

(27) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, y $W^{11'}$ es alquileo C_{2-5} no sustituido, alquilenilo C_{2-5} no sustituido o alquilenilo C_{2-5} no sustituido;

(28) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un oxígeno y $W^{11'}$ es alquileo C_{2-5} no sustituido, alquilenilo C_{2-5} no sustituido o alquilenilo C_{2-5} no sustituido;

(29) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{11'}$ es propenileno;

(30) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno y $X^{1'}$ es un oxígeno;

(31) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$ o $-C(=O)CH_2-$;

(32) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un oxígeno y $W^{21'}$ es carbonilo, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$ o $-C(=O)CH_2-$;

(33) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (8) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo;

(34) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo y $X^{1'}$ es un oxígeno;

(35) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno o por alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno;

(36) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un oxígeno y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno o por alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno;

(37) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

(38) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $X^{1'}$ es un oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

(39) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$ o $-C(=O)CH_2-$ e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

(40) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un oxígeno, $W^{21'}$ es carbonilo, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$ o $-C(=O)CH_2-$ e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

(41) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo e $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;

(42) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un oxígeno e $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;

(43) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;

ES 2 309 161 T3

- (44) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} , $X^{1'}$ es un oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;
- 5 (45) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;
- 10 (46) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $X^{1'}$ es un oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno;
- (47) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo e $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 15 (48) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un oxígeno e $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- (49) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 20 (50) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $X^{1'}$ es un oxígeno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 25 (51) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 30 (52) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un oxígeno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 35 (53) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- (54) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un oxígeno y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 40 (55) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ; y
- 45 (56) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (7) donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} ;
- 50 (57) el derivado de pirrol o su sal del anterior apartado (1), que es ácido (2S)-2-3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propiónico.

Más aún, la presente invención se relaciona con

- 55 (58) un medicamento que contiene el derivado de pirrol o su sal de cualquiera de los apartados (1) a (57) anteriores;
- (59) un agente antidiabético o una detención para la diabetes mellitus que contiene el derivado de pirrol o su sal de cualquiera de los apartados (1) a (57) anteriores;
- 60 (60) un agente antidiabético de tipo II o una detención para la diabetes mellitus que contiene el derivado de pirrol o su sal de cualquiera de los apartados (1) a (57) anteriores; y
- (60) un agente controlador del azúcar en sangre que contiene el derivado de pirrol o su sal de cualquiera de los apartados (1) a (57) anteriores.
- 65 La definición en la fórmula de los derivados de pirrol representados por la fórmula (1) es ilustrativamente explicada como sigue.

ES 2 309 161 T3

El resto alquileo del grupo alquileo C_{2-5} eventualmente substituido en W^{11} incluye, por ejemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, etc.

5 El alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

El alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.

10 El alcanoiloxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.

que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

15 El resto metileno en dicho grupo alquileo puede formar un carbonilo. El resto metileno, excepto el metileno unido al anillo de pirrol, preferiblemente forma un carbonilo.

20 El número de substituyentes en dicho grupo alquileo puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los substituyentes son varios, dichos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente substituido en W^{11} incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

El alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

30 El alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.

El alcanoiloxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.

35 que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

El resto metileno en dicho grupo alquilenilo puede formar un carbonilo. El resto metileno, excepto el metileno unido al anillo de pirrol, preferiblemente forma un carbonilo.

40 El número de substituyentes en dicho grupo alquilenilo puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los substituyentes son varios, dichos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 El resto alquiniilo del grupo alquiniilo C_{2-5} eventualmente substituido en W^{11} incluye, por ejemplo, etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, etc.

El alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquiniilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

50 El alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquiniilo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.

El alcanoiloxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquiniilo incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.

55 que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

60 El resto metileno en dicho grupo alquiniilo puede formar un carbonilo. El resto metileno, excepto el metileno unido al anillo de pirrol, preferiblemente forma un carbonilo.

El número de substituyentes en dicho grupo alquiniilo puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los substituyentes son varios, dichos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

65 El resto alquileo del grupo alquileo C_{1-4} eventualmente substituido en Y^1 incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, etc.

El resto alquilo del grupo alquilo C_{1-4} eventualmente substituido que es un substituyente de dicho grupo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

ES 2 309 161 T3

Un halógeno que es un sustituyente de dicho grupo alquilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

Dicho resto alquilo sustituido incluye, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, etc.

El resto alcoxi del alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido que es un sustituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.

que es un sustituyente de dicho grupo alcoxi incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

dicho resto alcoxi sustituido incluye, por ejemplo, fluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropiloxi, 4-fluorobutoxi, etc.

El alcanoiloxi C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.

que es un sustituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc. Y el resto metileno en dicho grupo alquileo puede formar un carbonilo. El número de sustituyentes en dicho grupo alquileo puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquienileno del grupo alquienileno C_{2-5} en Y^1 incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

El resto alquilo del alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido que es un sustituyente de dicho grupo alquienileno incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. que es un sustituyente de dicho grupo alquilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc. Dicho resto alquilo sustituido incluye, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, etc.

El resto alcoxi del alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido que es un sustituyente de dicho grupo alquienileno incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc. que es un sustituyente de dicho grupo alcoxi incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc. Dicho resto alcoxi sustituido incluye, por ejemplo, fluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropiloxi, 4-fluorobutoxi, etc.

El alcanoiloxi C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquienileno incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc. que es un sustituyente de dicho grupo alquienileno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

El resto metileno en dicho grupo alquienileno puede formar un carbonilo.

El número de sustituyentes en dicho grupo alquienileno puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquinileno del grupo alquinileno C_{2-5} en Y^1 incluye, por ejemplo, etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, etc.

El resto alquilo del alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido que es un sustituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. que es un sustituyente de dicho grupo alquilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc. Dicho resto alquilo sustituido incluye, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, etc.

El resto alcoxi del alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido que es un sustituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc. que es un sustituyente de dicho grupo alcoxi incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

dicho resto alcoxi sustituido incluye, por ejemplo, fluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropiloxi, 4-fluorobutoxi, etc.

El alcanoiloxi C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.

Un halógeno que es un sustituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc. Y el resto metileno en dicho grupo alquinileno puede estar sustituido por dos hidroxilo para formar un carbonilo. El número de sustituyentes de dicho grupo alquinileno puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

ES 2 309 161 T3

El resto alcoxi del grupo alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido de R⁶ incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc. El substituyente de dicho grupo alcoxi incluye alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. El número de substituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente 1 a 2. Cuando los substituyentes son varios, dichos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquilo del alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido que es el substituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, etc.

Se ilustran ejemplos del substituyente de dicho alquilo como sigue:

alquilo C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

alcoxi C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

alcoxycarbonilo C₂₋₅, incluyendo, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, etc.;

alquilcarbonilo C₂₋₅, incluyendo, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.;

un grupo aciloxi C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

alquilamino C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, etc.;

dialquilamino C₂₋₈, incluyendo un grupo amino substituido por los mismos o diferentes alquilos, tal como dime-tilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y dichos dialquilos en dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.

El número de substituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 3. Cuando los substituyentes son varios, los substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alqueno del alqueno C₂₋₅ que es el substituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ incluye, por ejemplo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, etc.

Se ilustran ejemplos del substituyente de dicho alqueno como sigue:

alquilo C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

alcoxi C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.

alcoxycarbonilo C₂₋₅, incluyendo, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, etc.;

alquilcarbonilo C₂₋₅, incluyendo, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.;

aciloxi C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

alquilamino C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, etc.;

dialquilamino C₂₋₈, incluyendo un amino substituido por los mismos o diferentes alquilos, tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y los dialquilos en dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.

El número de substituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 3. Cuando los substituyentes son varios, dichos substituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquino del alquino C₂₋₅ que es el substituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ incluye, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, etc.

ES 2 309 161 T3

Se ilustran ejemplos del sustituyente de dicho alquililo como sigue:

alquilo C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

5 un grupo alcoxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

alcoxycarbonilo C_{2-5} , incluyendo, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, etc.;

10 aciloxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

alquilcarbonilo C_{2-5} , incluyendo, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

15 alquilamino C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butil-amino, etc.;

dialquilamino C_{2-8} , incluyendo un grupo amino substituido por los mismos o diferentes alquilos, tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y los dialquilos en dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.

20 El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 3. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alcoxilo del alcoxilo C_{1-4} que es el sustituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 y Z^5 incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butoxi, etc.

30 El alquilo C_{1-4} que es un sustituyente de dicho alcoxi incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. El alcoxi C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alcoxi incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc. Un halógeno que es un sustituyente de dicho alcoxi incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

35 El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 3. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un halógeno que es el sustituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 y Z^5 incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

40 El alquilaminocarbonilo C_{2-5} que es el sustituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 y Z^5 incluye, por ejemplo, metil-aminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, etc.

45 El dialquilaminocarbonilo C_{3-9} que es el sustituyente sobre el átomo de carbono eventualmente substituido en Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 y Z^5 incluye, por ejemplo, un grupo aminocarbonilo substituido por los mismos o diferentes alquilos C_{1-4} , tal como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, di-2-propilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilaminocarbonilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc. Dicho grupo dialquilaminocarbonilo incluye 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, etc.

50 El resto alquileo del grupo alquileo C_{1-6} en W^{21} incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, etc.

55

Se ilustran ejemplos de los sustituyentes de dicho grupo alquileo como sigue:

alquilo C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

60 alcoxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

alcanoiolo C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

65 un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

El resto metileno de dicho grupo alquileo puede formar un carbonilo.

ES 2 309 161 T3

El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquenileno del grupo alquenileno C_{2-5} eventualmente substituido en W^{21} incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

El alquilo C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquenileno incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

El resto metileno en dicho grupo alquenileno puede formar un carbonilo.

El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El resto arilo del grupo arilo C_{6-12} eventualmente substituido en A^{21} incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc., e incluye bifenilo también.

Se ilustran ejemplos de los sustituyentes de dicho grupo arilo como sigue:

alquilo C_{1-6} , incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, clorometilo, trifluorometilo, etc.;

aralquilo C_{7-8} , incluyendo, por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.;

alcoxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

alqueniloxi C_{3-4} , incluyendo, por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, etc.;

alcanoiloxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

un grupo alquilamino C_{1-6} , incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, etc.;

un grupo dialquilamino C_{2-12} , incluyendo un grupo amino substituido por los mismos o diferentes alquilos C_{1-6} , tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.;

alquilaminocarbonilo C_{2-7} , incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo substituido por alquilo C_{1-6} , tal como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, etc.;

dialquilaminocarbonilo C_{3-14} , incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo substituido por los mismos o diferentes alquilos C_{1-6} , tal como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, di-2-propilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, dipentilaminocarbonilo, dihexilaminocarbonilo, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilaminocarbonilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno amino, o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho grupo dialquilaminocarbonilo incluye 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-(4-metilpiperazinil)carbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, etc.;

alquilsulfamoilo C_{1-6} , incluyendo, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, propilsulfamoilo, 2-propilsulfamoilo, butilsulfamoilo, pentilsulfamoilo, hexilsulfamoilo, etc.;

dialquilsulfamoilo C_{2-12} , incluyendo, por ejemplo, un grupo sulfamoilo substituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-6} , tal como dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo, dipropilsulfamoilo, metilpropilsulfamoilo, di-2-propilsulfamoilo, dibutilsulfamoilo, dipentilsulfamoilo, dihexilsulfamoilo, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilsulfamoilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilsulfamoilo incluye 1-

pirrolidinilsulfonilo, 1-piperidinilsulfonilo, 1-piperazinilsulfonilo, 1-(4-metilpiperazinil)sulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, etc.;

alquenilo C₂₋₅, incluyendo, por ejemplo, vinilo, propenilo, 2-propenilo, butenilo, 2-butenilo, etc.;

alquilsulfonilo C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, etc.;

alquilsulfonilo C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, etc.;

alquiltío C₁₋₄, incluyendo, por ejemplo, metiltío, etiltío, propiltío, butiltío, 2-propiltío, etc.;

alcanoilo C₁₋₄ que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, etc.;

un halógeno que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

alquilamino C₁₋₄ que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, etc.;

dialquilamino C₂₋₈ que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, un grupo amino que está sustituido por el mismo o diferente alquilo C₁₋₄, v.g., dimetilamino; dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C₁₋₃ para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc.;

alquilaminocarbonilo C₂₋₅ que es un sustituyente del grupo alcoxi sustituido o del grupo alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, etc.;

dialquilaminocarbonilo C₃₋₉ que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo sustituido por los mismos o diferentes alquilos C₁₋₄, tal como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, di-2-propilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilaminocarbonilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C₁₋₃ para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilaminocarbonilo incluye 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-(4-metilpiperazinil)carbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, etc.;

alquilsulfamoilo C₁₋₄ que es un sustituyente del grupo alcoxi sustituido o del grupo alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, propilsulfamoilo, 2-propilsulfamoilo, butilsulfamoilo, etc.;

dialquilsulfamoilo C₂₋₈ que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, un grupo sulfamoilo sustituido por el mismo o diferente alquilo C₁₋₄, tal como dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo, dipropilsulfamoilo, metilpropilsulfamoilo, di-2-propilsulfamoilo, dibutilsulfamoilo, etc. Y los dialquilos del dialquilaminosulfamoilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C₁₋₃ para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilaminosulfonilo incluye 1-pirrolidinilsulfonilo, 1-piperidinilsulfonilo, 1-piperazinilsulfonilo, 1-(4-metilpiperazinil)sulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, etc.;

El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cuando hay varios sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo y un grupo alcoxi y son adyacentes entre sí, pueden combinarse para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros. Dicho sustituyente incluye metilendioxi (-OCH₂O-), etilendioxi (-O-CH₂-CH₂-O-), 2-metilmetilendioxi (-O-CHMe-O-), 2-metiletilendioxi (-OCH₂-CHMe-O-), 1-oxi-2-etileno (-O-CH₂-CH₂-) 1-oxi-2-propileno (-O-CH₂-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), etc.

Como heteroanillo insaturado monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de N, O y S en A²¹, se incluyen, por ejemplo, un heteroanillo monocíclico insaturado de cinco miembros, v.g., tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, etc., un heteroanillo monocíclico insaturado de seis miembros, v.g., piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, etc., un heteroa-

ES 2 309 161 T3

nillo bicíclico insaturado, v.g., indol, isoindol, indolizina, indazol, purina, 4-H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, ftarazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, benzotiazol, benzoxazol, benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzofurano, benzotiofeno, etc.

5

Se ilustran ejemplos del sustituyente de dicho heteroanillo insaturado como sigue:

alquilo C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

10

alcoxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

alqueniloxi C_{3-4} , incluyendo, por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, etc.;

15

un grupo alcanoiloxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

20

alquilamino C_{1-6} , incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, etc.;

25

dialquilamino C_{2-12} , incluyendo, por ejemplo, amino sustituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-6} , tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, etc. Y los dialquilos de dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse a través de un átomo de oxígeno, para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.;

30

alquilaminocarbonilo C_{2-7} , incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo sustituido por alquilo C_{1-6} , tal como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, etc.;

35

dialquilaminocarbonilo C_{3-14} , incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo sustituido por los mismos o diferentes alquilos C_{1-6} , tal como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, di-2-propilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, dipentilaminocarbonilo, dihexilaminocarbonilo, etc. Y los dialquilos en dicho dialquilaminocarbonilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilaminocarbonilo incluye 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-(4-metilpiperazinil)carbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, etc.;

40

alquilsulfamoilo C_{1-6} , incluyendo, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, propilsulfamoilo, 2-propilsulfamoilo, butilsulfamoilo, pentilsulfamoilo, hexilsulfamoilo, etc.;

45

dialquilsulfamoilo C_{2-12} , incluyendo, por ejemplo, sulfamoilo sustituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-6} , v.g., dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo, dipropilsulfamoilo, metilpropilsulfamoilo, di-2-propilsulfamoilo, dibutilsulfamoilo, dipentilsulfamoilo, dihexilsulfamoilo, etc. Y los dialquilos en dicho dialquilaminosulfamoilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilaminosulfamoilo incluye 1-pirrolidinil-sulfonilo, 1-piperidinilsulfonilo, 1-piperazinilsulfonilo, 1-(4-metilpiperazinil)sulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, etc.;

50

alcanoiloxi C_{1-4} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.;

55

un halógeno que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

60

alquilamino C_{1-4} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino, butilamino, etc.;

65

dialquilamino C_{2-8} que es un sustituyente del grupo alcoxi sustituido o del grupo alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, un grupo amino sustituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-4} , tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y los dialquilos en dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc.;

ES 2 309 161 T3

alquilaminocarbonilo C_{2-5} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, 2-propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, etc.;

5 dialquilaminocarbonilo C_{3-9} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, aminocarbonilo sustituido por los mismos o diferentes alquilos C_{1-4} , tal como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, di-2-propilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, etc. Y los dialquilos en dicho grupo dialquilaminocarbonilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho grupo dialquilaminocarbonilo incluye 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-(4-metilpiperazinil)carbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, etc.;

15 alquilsulfamoilo C_{1-4} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, propilsulfamoilo, 2-propilsulfamoilo, butilsulfamoilo, etc.;

dialquilsulfamoilo C_{2-8} que es un sustituyente del alcoxi sustituido o del alquilo sustituido, incluyendo, por ejemplo, un grupo sulfamoilo sustituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-4} , v.g., dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo, dipropilsulfamoilo, metilpropilsulfamoilo, di-2-propilsulfamoilo, dibutilsulfamoilo, etc. Y los dialquilos en dicho grupo dialquilaminosulfamoilo pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C_{1-3} para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc. Dicho dialquilaminosulfonilo incluye 1-pirrolidinilsulfonilo, 1-piperidinilsulfonilo, 1-piperazinilsulfonilo, 1-(4-metilpiperazinil)sulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, etc.

25 El número de sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 2. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 El alquilo C_{1-4} del alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido en R^2 , R^3 , R^4 y R^5 incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, etc.

El alquilo C_{1-4} que es un sustituyente del alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido en R^2 , R^3 , R^4 y R^5 incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. El alcoxi C_{1-4} que es dicho sustituyente incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc. El grupo alcanoiloxi C_{1-4} que es dicho sustituyente incluye, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc. Un halógeno que es dicho sustituyente incluye por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

40 El número de dichos sustituyentes puede ser de uno o más, preferiblemente de 1 a 3. Cuando los sustituyentes son varios, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un halógeno en R^2 , R^3 , R^4 y R^5 incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

La definición del derivado de pirrol representado por la fórmula (1a) es explicada con detalle a continuación.

45 El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente sustituido en $W^{11'}$ incluye, por ejemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, etc.

El resto alquilo C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

50 Un halógeno que es un sustituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente sustituido en $W^{11'}$ incluye, por ejemplo, cis- o transvinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

60 El resto alquilo C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

Un halógeno que es un sustituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo; flúor, cloro, bromo, etc.

El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente sustituido en $W^{11'}$ incluye, por ejemplo, etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, etc.

65 El resto alquilo C_{1-4} que es un sustituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. Un halógeno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

ES 2 309 161 T3

El resto alquileo del grupo alquileo C_{1-4} eventualmente substituido en $Y^{1'}$ incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, etc.

5 El resto alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

El grupo alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.

10 Un halógeno que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente substituido en $Y^{1'}$ incluye, por ejemplo, cis- o transvinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

El resto alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

20 El alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.

Un halógeno que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

25 El resto alquinileno del grupo alquinileno C_{2-5} eventualmente substituido en $Y^{1'}$ incluye, por ejemplo, etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, etc.

30 El resto alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc. El alcoxi C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.

Un halógeno que es un substituyente de dicho grupo alquinileno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

35 El resto alquileo del grupo alquileo C_{1-4} eventualmente substituido en $W^{21'}$ incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, etc.

40 El resto alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquileo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

El resto alquilenilo del grupo alquilenilo C_{2-5} eventualmente substituido en $W^{21'}$ incluye, por ejemplo, cis- o transvinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

45 El resto alquilo C_{1-4} que es un substituyente de dicho grupo alquilenilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.

50 El resto arilo del grupo arilo C_{6-12} eventualmente substituido en $A^{21'}$ incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc. e incluye también bifenilo.

Se ilustran ejemplos del substituyente de dicho grupo arilo como sigue:

55 alquilo C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.;

alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un átomo de halógeno, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, clorometilo, trifluorometilo, etc.;

60 un grupo alcoxi C_{1-4} , incluyendo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, etc.;

un halógeno, incluyendo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.;

65 dialquilamino C_{2-12} , incluyendo, por ejemplo, un grupo amino substituido por el mismo o diferente alquilo C_{1-6} , tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, etc. Y los dialquilos en dicho grupo dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, etc.;

dialquilamino C₂₋₈, incluyendo, por ejemplo, un grupo amino sustituido por el mismo o diferente alquilo C₁₋₄, tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, di-2-propilamino, dibutilamino, etc. Y los dialquilo en dicho dialquilamino pueden combinarse entre sí o combinarse entre sí a través de un átomo de oxígeno, amino o alquilamino C₁₋₃ para formar un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros. Dicho anillo heterocíclico saturado incluye 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 4-morfolinilo, etc.

El heteroanillo insaturado monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de N, O y S en A^{21'} incluye, por ejemplo, un heteroanillo monocíclico insaturado de cinco miembros, v.g., tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol o isoxazol; un heteroanillo monocíclico insaturado de seis miembros, v.g., piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, etc.; y tal como un heteroanillo bicíclico insaturado, v.g., indol, isoindol, indolizina, indazol, purina, 4-H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, ftarazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, benzotiazol, benzoxazol, benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzofurano, benzotiofeno, etc.

Cuando hay varios sustituyentes seleccionados entre grupo alquilo y grupo alcoxi y los sustituyentes están adyacentes entre sí, pueden combinarse para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros. Dicho sustituyente combinado incluye metilendioxi (-OCH₂O-), etilendioxi (-O-CH₂-CH₂-O-), 2-metilmetilendioxi (-O-CHMe-O-), 2-metiletilendioxi (-O-CH₂-CHMe-O-), 1-oxi-2-etileno (-O-CH₂-CH₂-), 1-oxi-2-propileno (-O-CH₂-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), etc.

El alquilo C₁₋₄, el alcoxi C₁₋₄, un halógeno, el dialquilamino C₂₋₈ y el dialquilamino C₂₋₁₂ que son un sustituyente del heteroanillo insaturado monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre átomos de N, O y S, incluyen el mismo sustituyente que el del arilo C₆₋₁₂ anterior.

El alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido en R^{4'} y R^{5'} incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, etc. El alquilo C₁₋₄ que es un sustituyente de dicho alquilo incluye metilo, etilo, propilo, butilo, etc. Un halógeno que es dicho sustituyente incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

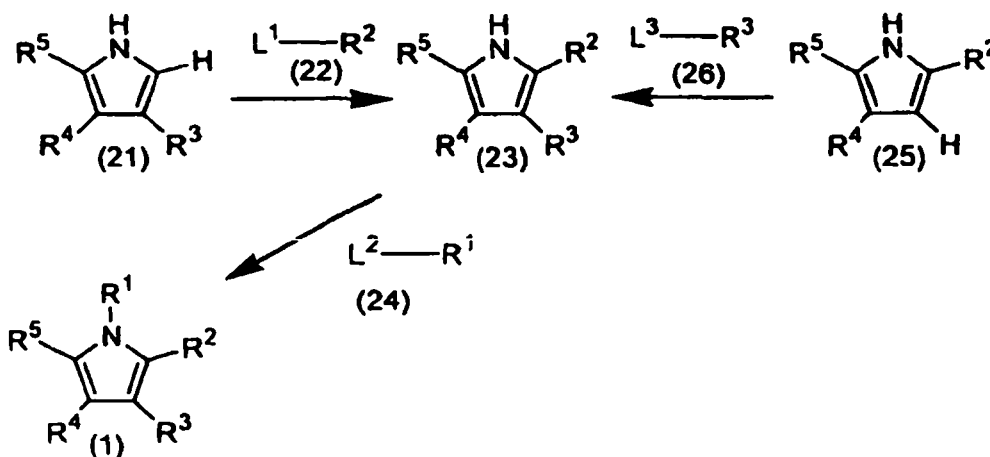
Un halógeno sobre R^{4'} o R^{5'} incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.

Las sales de derivados de pirrol representados por las fórmulas (1) y (1a) incluyen preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, en caso de que dichos derivados de pirrol tengan un grupo ácido, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, etc., sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sales metálicas inorgánicas, tales como sal de zinc, etc., sales de bases orgánicas, tales como trietilaminato, trietanolaminato, trihidroximetilmetilaminato, etc., y en caso de que dichos derivados de pirrol tengan un grupo básico, por ejemplo sales inorgánicas, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc. y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, propionato, succinato, lactato, maleato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, benzenosulfonato, ascorbato, etc.

La presente invención incluye profármacos de derivados de pirrol representados por la fórmula (1) y (1a) e hidratos o solvatos (v.g., solvato etanólico) de derivados de pirrol de la fórmula (1) y (1a) o profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables, etc.

Se prepara un derivado de pirrol de la fórmula (1), por los siguientes métodos.

Método 1



donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los mismos que los definidos anteriormente, y L¹, L² y L³ son un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.

ES 2 309 161 T3

El compuesto (23) es preparado por reacción del compuesto (21) con el compuesto (22) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.; reactivos de Grignard tales como bromuro de etilmagnesio, etc., y reactivos orgánicos de litio, tales como butyllitio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc.; éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, etc.; o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

El compuesto (23) puede ser preparado por reacción del compuesto (21) con el compuesto (22) en un solvente inerte en presencia de un ácido de Lewis.

El solvente inerte incluye halogenohidrocarburos, tales como diclorometano, dicloroetano, etc.

Los ácidos de Lewis incluyen compuestos halogenados, tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, trifluoroborano, etc., sulfonatos de tierras raras, tales como trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de iterbio, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del solvente.

El compuesto (23) es preparado por reacción del compuesto (25) con el compuesto (26) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.; reactivos de Grignard tales como bromuro de etilmagnesio, etc., y reactivos orgánicos de litio tales como butyllitio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

El compuesto (23) puede ser preparado por reacción del compuesto (25) con el compuesto (26) en un solvente inerte en presencia de un ácido de Lewis.

El solvente inerte incluye halogenohidrocarburos, tales como diclorometano, dicloroetano, etc.

Los ácidos de Lewis incluyen compuestos halogenados, tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, trifluoroborano, etc., sulfonatos de tierras raras, tales como trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de iterbio, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del solvente.

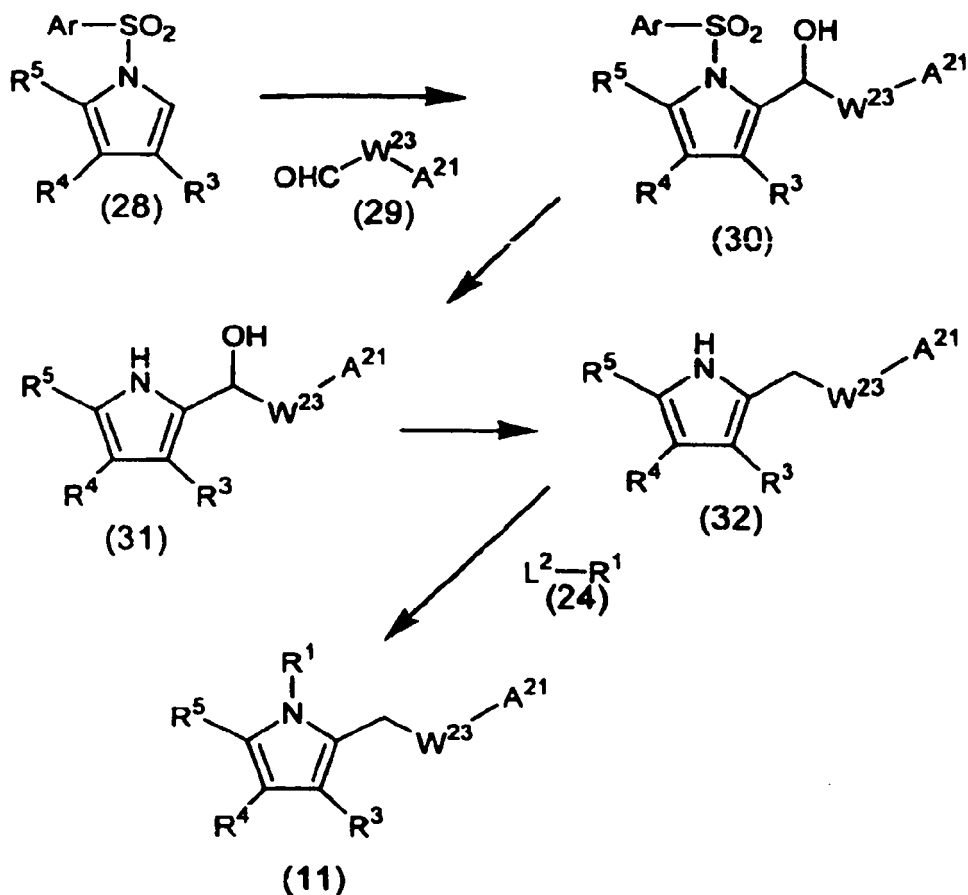
El compuesto (1) de la presente invención es preparado por reacción del compuesto (23) con el compuesto (24) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., alcóxidos de metales alcalinos tales como t-butoxido de potasio, etc., reactivos de Grignard tales como bromuro de etilmagnesio, etc. y reactivos orgánicos de litio tales como butyllitio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

Método 2



donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y L^2 son los mismos que los definidos anteriormente, W^{23} es un enlace sencillo, alquileo, alquileo sustituido, alquilenilo o alquilenilo sustituido y A^{21} es arilo sustituido o un heteroanillo insaturado eventualmente sustituido.

El compuesto (30) es preparado por reacción del compuesto (28) con el derivado aldehído (29) en un solvente inerte en presencia de un reactivo de amiduro de litio tal como litio-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, etc.

El solvente inerte incluye éteres tales como THF, etc. e hidrocarburos tales como tolueno, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente -100°C a la temperatura ambiente.

Se prepara el compuesto (31) por hidrólisis del compuesto (30) en un solvente en presencia de una base.

La base incluye hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., bases tales como fluoruro de tetrabutilamonio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres, tales como THF, dioxano, etc., alcoholes, tales como metanol, etanol, etc., agua o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente.

El compuesto (32) es preparado reduciendo el compuesto (31) en un solvente inerte con un agente reductor.

El agente reductor incluye agentes reductores tales como borohidruro de sodio-isopropanol, ácido trietilsilanotri-fluoroacético, etc.

El solvente inerte incluye éteres, tales como THF, dioxano, etc., hlogenohidrocarburos, tales como diclorometano, clorobenceno, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del solvente.

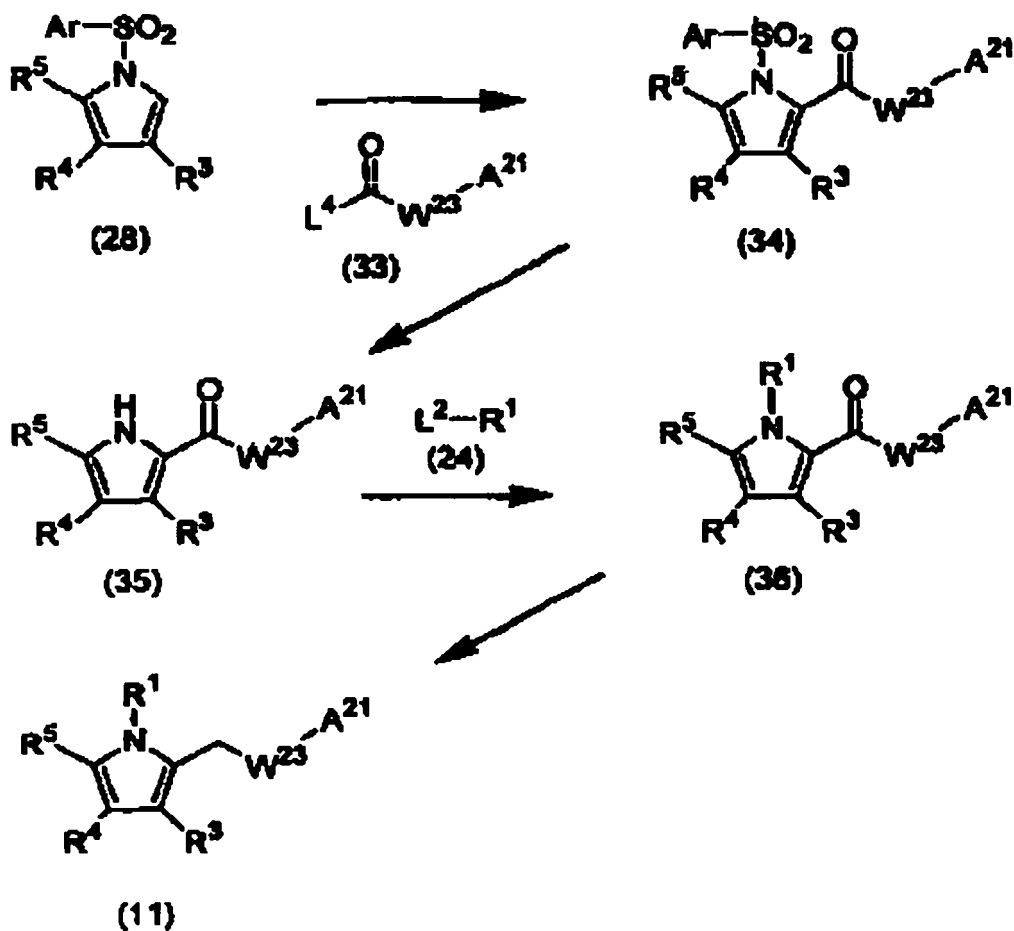
El compuesto (11) de la presente invención es preparado por reacción del compuesto (32) con el compuesto (24) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc. o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

Método 3



donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y L^2 son los mismos que los definidos anteriormente, W^{23} es un enlace sencillo, alquileo, alquileo sustituido, alquilenilo o alquilenilo sustituido y A^{21} es arilo sustituido o un heteroanillo insaturado eventualmente sustituido y L^4 es un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi, etc.

Se puede preparar el compuesto (34) por reacción del compuesto (28) con el compuesto (33) en un solvente inerte en presencia de un ácido de Lewis.

Los ácidos de Lewis incluyen, por ejemplo, trifluoroborano, cloruro de zinc, cloruro de estaño(IV), trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de iterbio, etc.

El solvente inerte incluye hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente.

El compuesto (35) es preparado por hidrólisis del compuesto (34) en un solvente en presencia de una base.

La base incluye hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., bases tales como fluoruro de tetrabutilamonio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres tales como THF, dioxano, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, etc., agua o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente.

El compuesto (36) es preparado por reacción del compuesto (35) con el compuesto (24) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., y alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

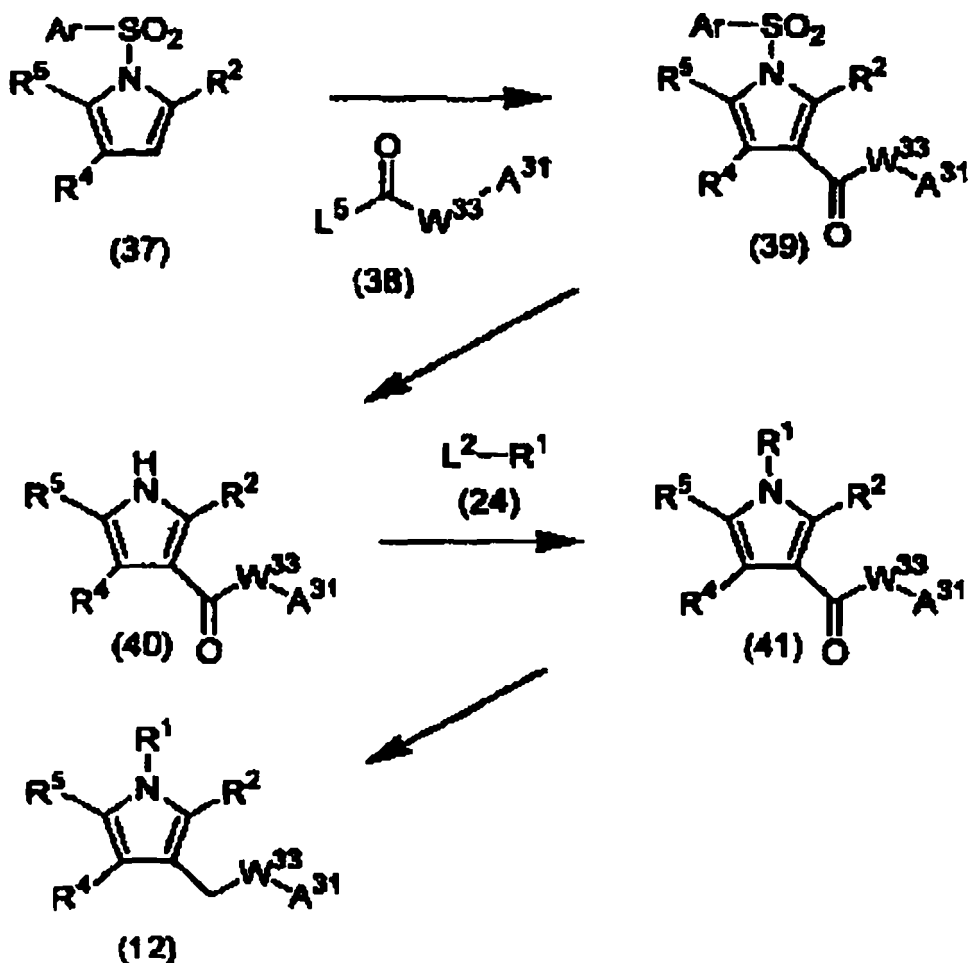
El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (11) es preparado reduciendo el compuesto (36) en un solvente inerte con un agente reductor.

El agente reductor incluye agentes reductores tales como borohidruro de sodio-isopropanol, hidrazina-base (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc.), amalgama de zinc-ácido clorhídrico, etc.

El solvente inerte incluye éteres, tales como THF, dioxano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del solvente.

Método 4



ES 2 309 161 T3

donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y L^2 son los mismos que los definidos anteriormente, W^{33} es un enlace sencillo, alquileo, alquileo sustituido, alquilenilo o alquilenilo sustituido, A^{31} es arilo sustituido o un heteroanillo insaturado eventualmente sustituido y L^5 es un grupo saliente tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.

Se puede preparar el compuesto (39) por reacción del compuesto (37) con el compuesto (38) en un solvente inerte en presencia de un ácido de Lewis.

Los ácidos de Lewis incluyen, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de hierro, etc.

El solvente inerte incluye hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente.

Se prepara el compuesto (40) por hidrólisis del compuesto (39) en un solvente en presencia de una base.

La base incluye hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., bases tales como fluoruro de tetrabutilamonio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres, tales como THF, dioxano, etc., alcoholes, tales como metanol, etanol, etc., agua o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente.

Se prepara el compuesto (41) por reacción del compuesto (40) con el compuesto (24) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., y alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

Se prepara el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (12) por reducción del compuesto (41) en un solvente inerte con un agente reductor.

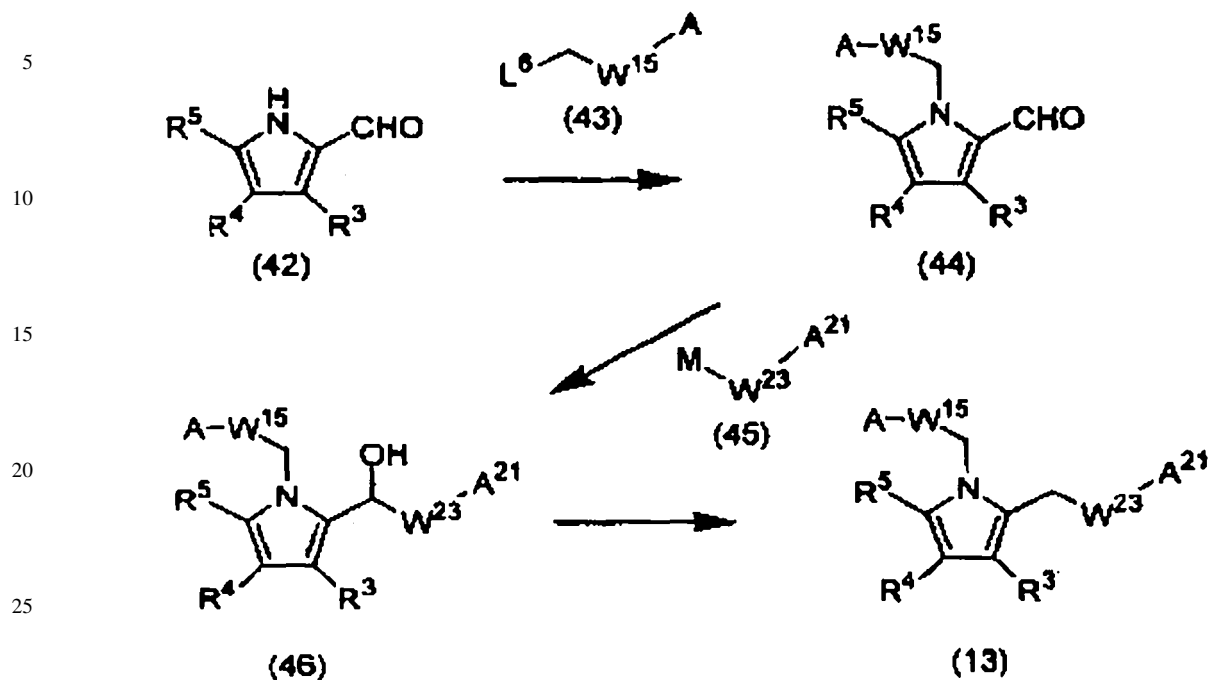
El agente reductor incluye agentes reductores tales como borohidruro de sodio-isopropanol, hidrazina-base (un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc.), amalgama de zinc-ácido clorhídrico, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres, tales como THF, dioxano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del solvente.

(Esquema pasa a página siguiente)

Método 5



30 donde R^3 , R^4 , R^5 , W^{23} y A^{21} son los mismos que los definidos anteriormente, A es el otro grupo excepto W^{11} y X^{11} de la anterior fórmula (2), W^{12} y X^{12} de la anterior fórmula (3), W^{13} y X^{13} de la anterior fórmula (4) y W^{14} y X^{14} de la anterior fórmula (5), W^{15} es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido o alquenilo C_{2-4} eventualmente sustituido y L^6 es un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc., y M es un metal alcalino, tal como litio, etc., bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, etc.

El compuesto (44) es preparado por reacción del compuesto (42) con el compuesto (43) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc. y alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C .

Se prepara el compuesto (46) por reacción del compuesto (44) en un solvente inerte con el compuesto metálico orgánico (45).

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres tales como THF, etc., hidrocarburos tales como tolueno, n-hexano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente -100°C a la temperatura ambiente.

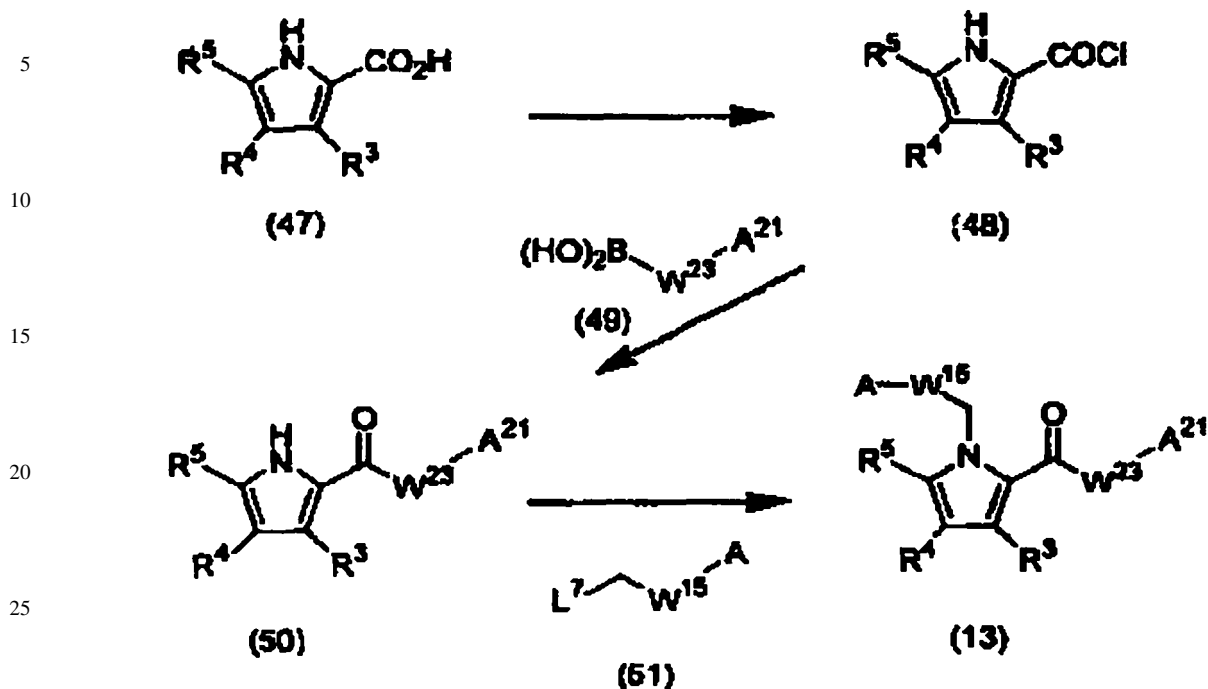
Se prepara el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (13) por reducción del compuesto (46) en un solvente inerte con un agente reductor.

El agente reductor incluye agentes reductores tales como borohidruro de sodio-isopropanol, trietilsilano-ácido trifluoroacético, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres tales como THF, dioxano, etc. e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, clorobenceno, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del solvente.

Método 6



donde R^3 , R^4 , R^5 , W^{15} , W^{23} , A^{21} y A son los mismos que los definidos anteriormente y L^7 es un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.

Se prepara el compuesto (48) por reacción del compuesto (47) en un solvente inerte con un agente halogenante.

El agente halogenante incluye, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. Se puede añadir dimetilformamida como catalizador.

El solvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, etc., e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, benceno, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ al punto de ebullición del solvente.

Se prepara el compuesto (50) por reacción del compuesto (48) en un solvente inerte en presencia de tetrakis (trifenilfosfina)paladio y carbonato de cesio con el compuesto (49).

El solvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos, tales como tolueno, n-hexano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente.

Se puede obtener el compuesto (50) por reacción del compuesto (48) en un solvente inerte con $A^{21}-W^{23}-MgBr$.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, éteres tales como THF, éter dietílico, etc. e hidrocarburos tales como tolueno, n-hexano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente $-100^\circ C$ a la temperatura ambiente.

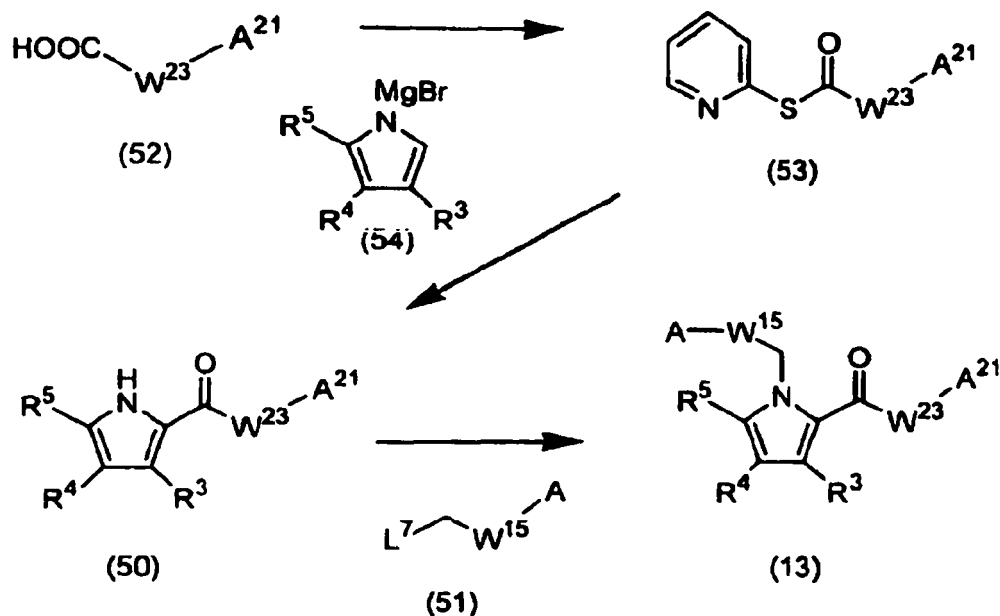
Se prepara el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (13) por reacción del compuesto (50) con el compuesto (51) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., y alcóxidos de metales alcalinos tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$.

Método 7



donde R^3 , R^4 , R^5 , W^{15} , W^{23} , A^{21} , A y L^7 son los mismos que los definidos anteriormente.

Se prepara el compuesto (53) por reacción del compuesto (52) en un solvente inerte en presencia de trifenilfosfina con disulfuro de 2,2'-bispiridinilo.

El solvente de reacción incluye hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, benceno, etc.

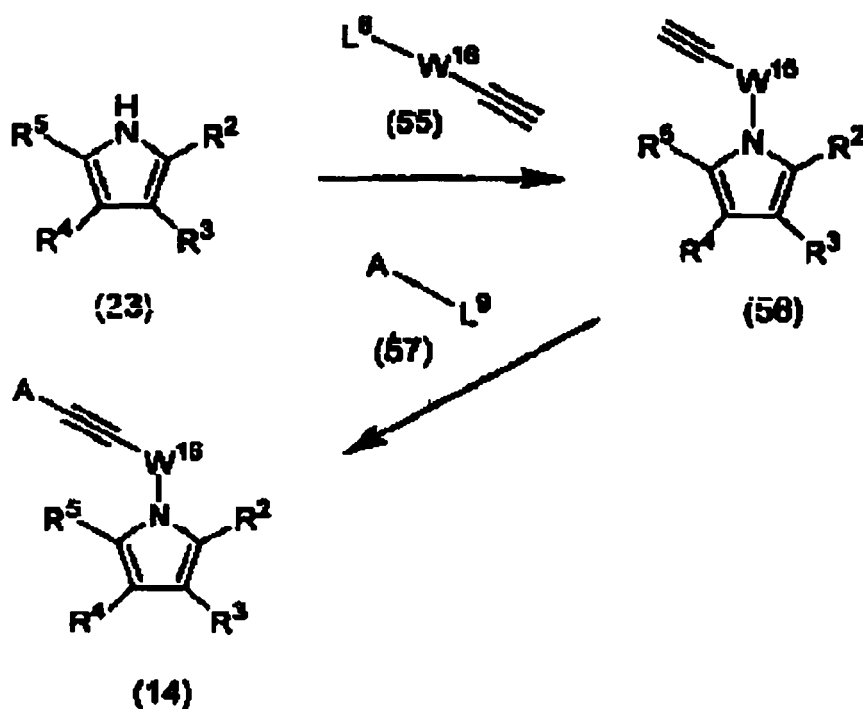
La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a alrededor del punto de ebullición del solvente.

Se prepara el compuesto (50) por reacción del compuesto (53) en un solvente inerte con el compuesto (54).

El solvente incluye éteres, tales como THF, éter dietílico, etc.

La reacción es llevada a cabo a desde -78°C hasta la temperatura ambiente.

Método 8



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y A son los mismos que los definidos anteriormente, W^{16} es alquileo C_{1-3} eventualmente sustituido o alquilenilo C_{2-3} eventualmente sustituido y L^8 y L^9 , iguales o diferentes, son un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Br, I), trifluorometanosulfonilo, etc.

Se prepara el compuesto (56) por reacción del compuesto (23) con el compuesto (55) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., y alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C .

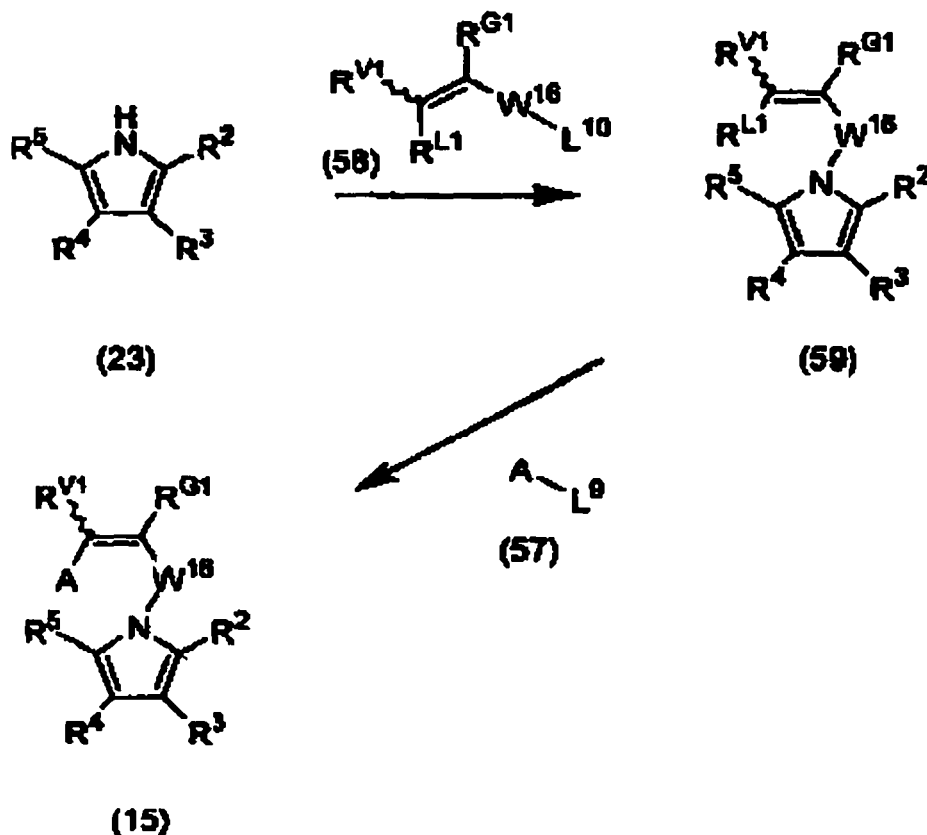
Se prepara el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (14) por reacción del compuesto (56) en un solvente inerte en presencia de bromuro de cobre, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base con el compuesto (57).

La base incluye alquilaminas, tales como trietilamina, etildiisopropilamina, dietilamina, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C .

Método 9



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, L^9 y W^{16} son los mismos que los definidos anteriormente, R^{G1} y R^{V1} , iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo, R^{L1} es hidrógeno, trialquil-Sn, boro sustituido, etc. y L^{10} es un grupo saliente, tal como un halógeno (v.g., Cl, Br, I), metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.

ES 2 309 161 T3

Se prepara el compuesto (59) por reacción del compuesto (23) con el compuesto (58) en un solvente inerte en presencia de una base.

La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., y alcóxidos de metales alcalinos, tales como t-butoxido de potasio, etc.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos tales como dimetilformamida, etc., éteres tales como THF, dioxano, etc., o una mezcla de éstos.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

Se prepara el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (15) por reacción del compuesto (59) en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición y de una base con el compuesto (57).

La base incluye alquilaminas, tales como trietilamina, etildiisopropilamina, etc., carbonatos metálicos, tales como carbonato de potasio, carbonato de plata, etc.

El catalizador de metal de transición incluye un catalizador de paladio de valencia cero, tal como tetrakis(trifosfina)paladio, paladio dibencilideno, etc., un catalizador de paladio bivalente, tal como acetato de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc., y un catalizador de platino, un catalizador de níquel, etc. En esta reacción, se puede añadir un ligando monovalente, tal como trifenilfosfina, tris(o-tolil)fosfina, etc., o un ligando divalente, tal como difenilfosfinopropano o difenilfosfinobutano.

El solvente inerte incluye, por ejemplo, solventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, etc., éteres, tales como THF, dioxano, etc., e hidrocarburos, tales como tolueno, n-hexano, etc.

La reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

Son ejemplos de los sustituyentes descritos en los métodos anteriores los siguientes.

El resto alquilenos del grupo alquilenos C_{1-4} eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, etc.

Un sustituyente del alquilenos C_{1-4} sustituido incluye alquilo C_{1-4} (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), alcoxi C_{1-4} (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), hidroxi, alcanoiolo C_{1-4} (v.g., formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, etc.), un halógeno (v.g., flúor, cloro, bromo, etc.), etc. Y dos átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilenos pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno para formar un carbonilo.

El resto alquilenos del grupo alquilenos C_{2-4} eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, etc.

Un sustituyente del alquilenos C_{2-4} sustituido incluye alquilo C_{1-4} (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc. El resto metileno de dicho alquilenos puede formar un carbonilo.

El resto alquilenos del grupo alquilenos C_{2-4} eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, etileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, etc.

Un sustituyente del alquilenos C_{2-4} sustituido incluye alquilo C_{1-4} (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc. El resto metileno de dicho alquilenos puede formar un carbonilo.

El resto alquilenos del alquilenos C_{1-3} eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, etc.

Un sustituyente del alquilenos C_{1-3} sustituido incluye alquilo C_{1-4} (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), alcoxi C_{1-4} (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), hidroxi, alcanoiolo C_{1-4} (v.g., formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, etc.) o un halógeno (v.g., flúor, cloro, bromo, etc.). Y el resto metileno de dicho grupo alquilenos puede formar un carbonilo.

El resto alquilenos del alquilenos C_{2-3} eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, etc.

Un sustituyente del alquilenos C_{2-3} sustituido incluye alquilo C_{1-4} (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc. El resto metileno de dicho alquilenos puede formar un carbonilo.

El resto alquilenos del alquilenos eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, alquilenos C_{1-5} , tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, etc.

ES 2 309 161 T3

Un sustituyente del alquileo substituido incluye alquilo C₁₋₄ (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), alcoxi C₁₋₄ (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), hidroxi, alcanoiloxi C₁₋₄ (v.g., formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, etc.), un halógeno (v.g., flúor, cloro, bromo, etc.), etc. Y el resto metileno de dicho alquileo puede formar un carbonilo.

El resto alquilenilo del alquilenilo eventualmente substituido incluye, por ejemplo, cis- o trans-vinileno, cis- o trans-1-propenileno, cis- o trans-2-propenileno, cis- o trans-1-butenileno, cis- o trans-2-butenileno, cis- o trans-3-butenileno, cis- o trans-1-pentenileno, cis- o trans-2-pentenileno, cis- o trans-3-pentenileno, cis- o trans-4-pentenileno, etc.

Un sustituyente del alquileo substituido incluye alquilo C₁₋₄ (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc. El resto metileno de dicho alquilenilo puede formar un carbonilo.

El resto alquinileno del grupo alquinileno eventualmente substituido incluye alquinileno C₂₋₅, tal como etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, etc.

Un sustituyente del alquinileno substituido incluye alquilo C₁₋₄ (v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc. El resto metileno de dicho alquinileno puede formar un carbonilo.

Cuando los derivados de pirrol de la presente invención existen en forma de un isómero óptico, entonces la presente invención también incluye cada isómero o una mezcla de éstos. Para obtener un isómero óptico del presente compuesto en forma pura, se dispone, por ejemplo, de métodos de resolución óptica.

Una de las resoluciones ópticas es hacer que el compuesto de la presente invención o su intermediario forme una sal en un solvente inerte (v.g., alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como éter dietílico, ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, acetonitrilo o una mezcla de éstos) con un ácido ópticamente activo (v.g., ácido monocarboxílico, tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina, ácido láctico, un ácido dicarboxílico, tal como ácido tartárico, tartrato de o-diisopropilideno y ácido málico, o un ácido sulfónico, tal como ácido alcanforsulfónico y ácido bromoalcanforsulfónico, etc.).

Cuando el compuesto de la presente invención, su profármaco o su intermediario tiene un sustituyente ácido tal como un grupo carboxílico, el compuesto puede formar una sal con una amina ópticamente activa (v.g., amina orgánica, α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina, estricnina, etc.).

La reacción para la formación de una sal es llevada a cabo a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente. Es preferible elevar la temperatura a alrededor del punto de ebullición del solvente una vez para obtener el compuesto con una pureza ópticamente alta.

Puede ser posible elevar el rendimiento enfriando la mezcla de reacción, si es necesario, antes de la recogida de los cristales precipitados.

La cantidad de ácido o amina ópticamente puros es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 moles con respecto al sustrato, preferiblemente de aproximadamente 1 mol. El precipitado resultante es recrystalizado, si es necesario, en un solvente inerte (v.g., alcoholes, tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como éter dietílico, ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, acetonitrilo, o una mezcla de éstos) para preparar una sal con pureza ópticamente mayor. La sal es además convertida, de ser necesario, en un compuesto libre.

El derivado de pirrol de la presente invención, o un profármaco del mismo, puede ser administrado oral o parenteralmente. El compuesto es oralmente administrado de la forma habitual. El compuesto es parenteralmente administrado en forma de administración local, inyección, aplicación dérmica o aplicación nasal. La composición farmacéutica para administración oral o administración rectal incluye, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, cachets, supositorios, líquidos, etc. La inyección es en forma de solución o emulsión estéril. La composición para administración local incluye, v.g., cremas, ungüentos, lociones, preparaciones para aplicación dérmica (parches, matrices, etc.).

Estas formulaciones son preparadas por un método convencional con excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen soportes, ligantes, perfumes, agentes tamponantes, agentes incrementadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes estabilizadores, agentes emulsores, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes conservantes, etc.

El soporte farmacéuticamente aceptable incluye carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera líquida, manteca de cacao, etc. Se preparan cápsulas poniendo el compuesto de la presente invención con soportes farmacéuticamente aceptables en ellas. Se puede poner el compuesto de la presente invención, mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables o sin excipientes, en cápsulas. Se preparan los cachets del mismo modo que las cápsulas.

La solución para inyección incluye soluciones, suspensiones o emulsiones, tales como una solución acuosa o una solución de agua-propilenglicol. La solución puede contener agua y puede ser preparada en solución de polietilenglicol y/o propilenglicol. La solución adecuada para administración oral es preparada mezclando el compuesto de la presente invención con agua, perfumes, agentes colorantes, agentes estabilizadores, edulcorantes, agentes solubilizantes o agentes incrementadores de la viscosidad, si es necesario. La solución adecuada para administración oral es también preparada añadiendo el compuesto de la presente invención con un agente dispersante a agua para hacerlo viscoso.

El agente incrementador de la viscosidad incluye, por ejemplo, una goma natural o sintética farmacéuticamente aceptable, resina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o un agente suspensor conocido.

La preparación para administración local incluye las soluciones, cremas, aerosoles, sprays, polvos, lociones y ungüentos anteriores. La preparación para administración local es preparada mezclando el compuesto de la presente invención con diluyentes y soportes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los ungüentos o cremas son preparados añadiendo agentes incrementadores de la viscosidad y/o agentes gelificantes a una base acuosa u oleosa para preparar la preparación. La base incluye agua, parafina líquida o aceite vegetal (aceite de cacahuete, aceite de ricino), etc. El agente incrementador de la viscosidad incluye parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, propilenglicol, polietilenglicol, lanolina, lanolina hidrogenada, cera de abejas, etc.

Se prepara la loción añadiendo un agente estabilizador, un agente suspensor, un agente emulsor, un agente dispersante, un agente incrementador de la viscosidad, un agente colorante, un perfume, etc. a una base oleosa o acuosa.

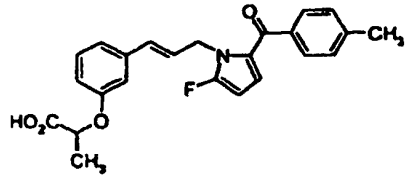
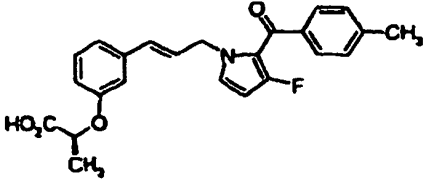
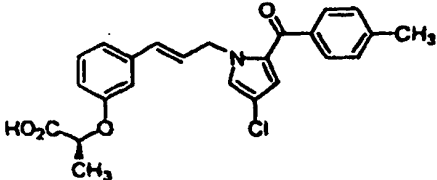
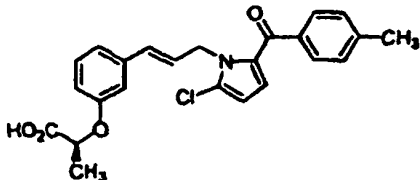
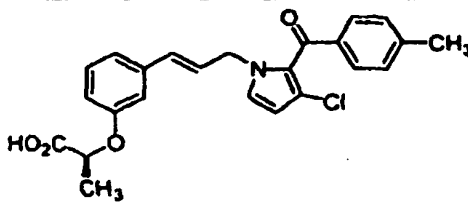
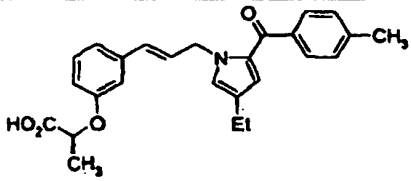
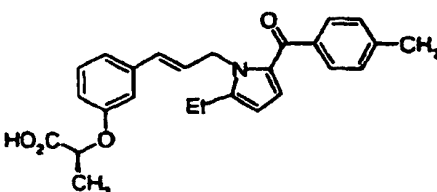
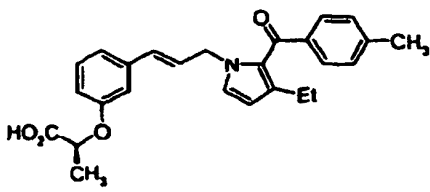
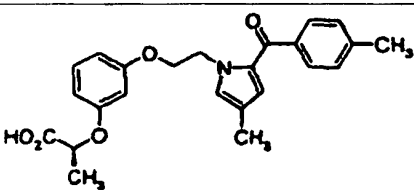
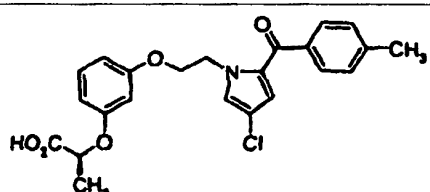
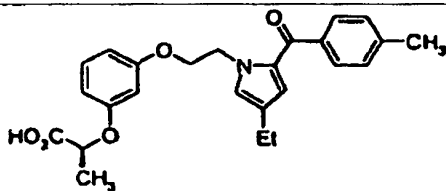
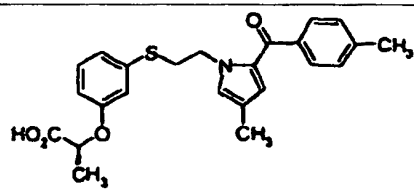
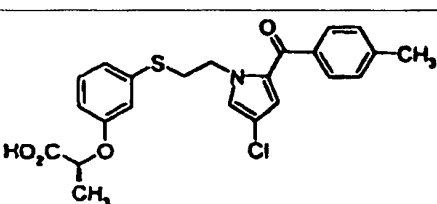
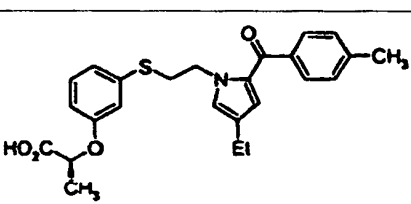
Se prepara el polvo con una base farmacéuticamente aceptable. Dicha base incluye talco, lactosa, almidón, etc. Se prepara la gota con una base oleosa o acuosa y uno o más agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes solubilizantes, etc. farmacéuticamente aceptables.

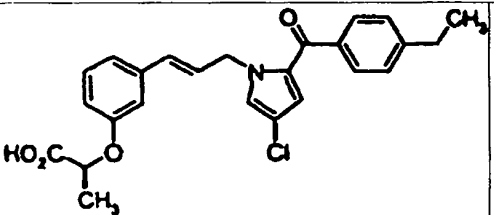
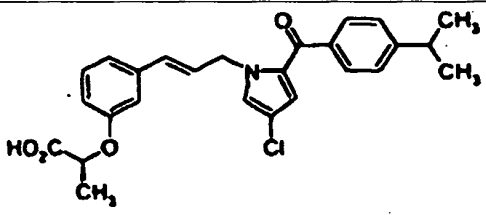
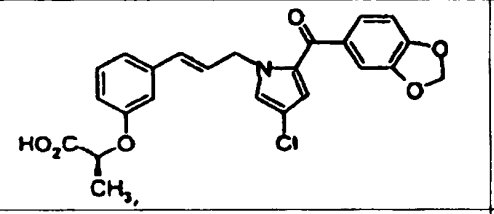
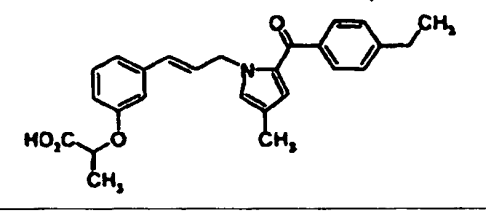
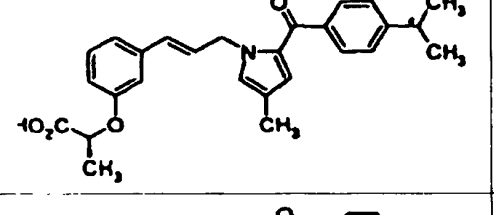
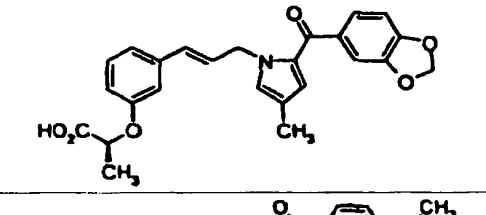
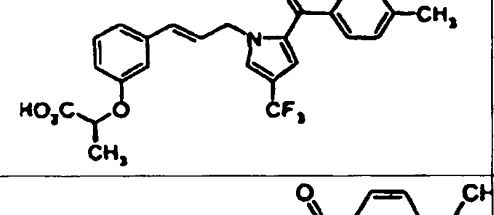
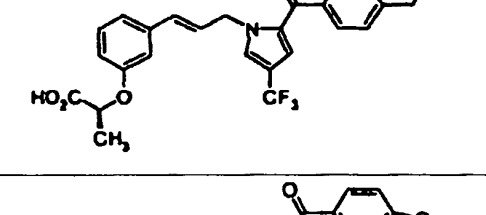
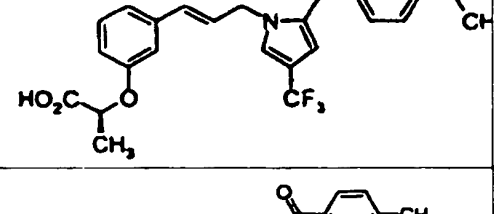
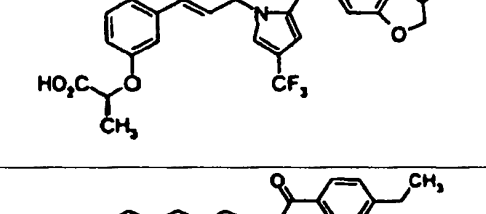
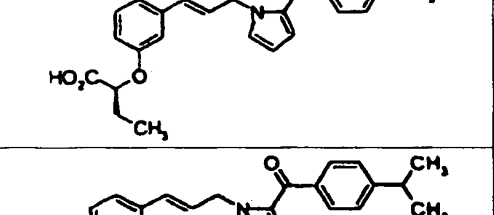
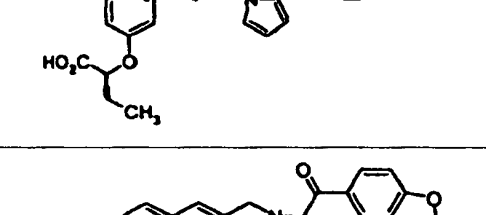
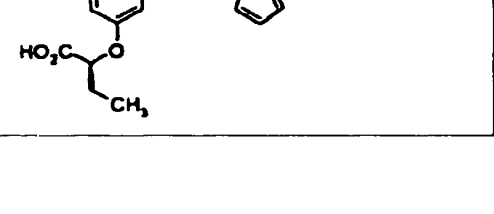
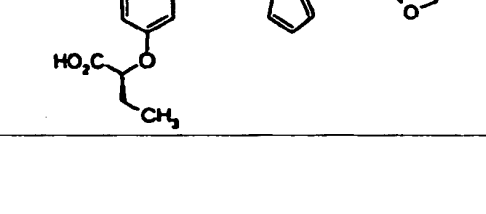
La preparación para administración local puede contener, si es necesario, un agente conservante, tal como hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio, un inhibidor de la multiplicación de bacterias, etc.

El derivado de pirrol o su sal pueden ser administrados a pacientes con diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo II o diabetes mellitus no insulino-dependiente. El derivado de pirrol o su sal pueden controlar el azúcar en sangre de los pacientes. La dosificación y la frecuencia de administración pueden variar según las enfermedades, las edades y los pesos de los pacientes y la forma de administración, etc., pero los presentes compuestos pueden habitualmente ser administrados oralmente en una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg al día, preferiblemente en una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg al día, en un adulto, una vez al día o dividida en varias unidades de dosificación. Cuando se administra el presente compuesto en una preparación de inyección, su dosificación está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg al día, preferiblemente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg al día, en un adulto, una vez al día o dividida en varias unidades de dosificación.

Los compuestos de la presente invención son ilustrados como sigue:

Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
1		2	
3		4	

5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

La presente invención es explicada mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia.

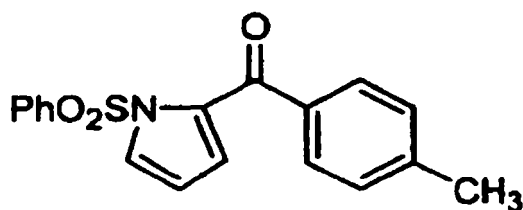
Ejemplo

Ejemplo de referencia 1

5 *Preparación de (1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)cetona*

Ejemplo de referencia 1-1

Preparación de (1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)cetona

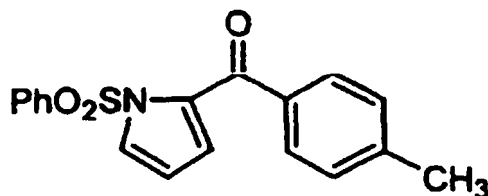


A una solución de 1-bencenosulfonil-1H-pirrol (284 g, 1,37 mol) en diclorometano (1,0 L) se añadieron cloruro de p-toluoilo (318 g, 2,06 mol) y trifluoruro de boro-éter dietílico (350 g, 2,47 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla reposara a temperatura ambiente durante 7 días. Se lavó la solución de reacción con ácido clorhídrico 1N (750 ml) dos veces, con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (750 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) en este orden, se secó y se filtró. Se concentró luego el filtrado a aproximadamente 500 ml a presión atmosférica, seguido de adición de hexano (500 ml). Se concentró después la solución a aproximadamente 500 ml y se enfrió a 10°C. Se filtró el precipitado, se lavó con hexano y tolueno en ese orden y se secó para obtener el compuesto objeto (315 g, 71%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,75-7,78 (m, 1 H), 7,72 (d amplio, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,65 (t amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,58 (t amplio, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 6,69-6,72 (m, 1 H), 6,35 (dd, 1 H, J = 3,1 y 0,5 Hz), 2,92 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 1-2

Preparación de (1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)cetona



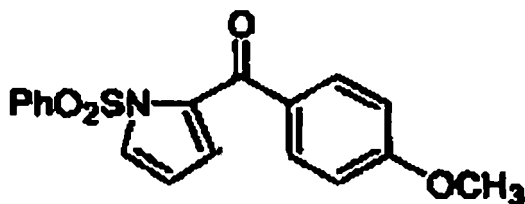
Se suspendió el compuesto (145 g, 446 mol) preparado en el Ejemplo de referencia 1-1 en metanol (1,0 L) y se le añadió una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1,1 kg). Se sometió la mezcla a reflujo con calentamiento durante 30 min. y se enfrió luego gradualmente a 0°C. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para obtener el compuesto objeto (80 g, 97%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,52 (s amplio, 1 H), 8,25 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,12 (s amplio, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 6,32-6,36 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 2

Preparación de (1H-pirrol-2-il)[4-(metoxi)fenil]cetona

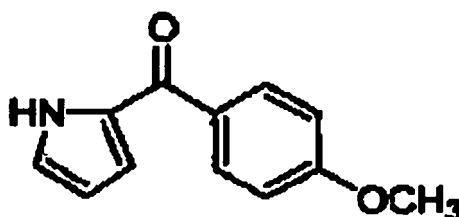
Ejemplo de referencia 2-1

Preparación de (1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2-il)[4-(metoxi)fenil]cetona

Se preparó el compuesto objeto partiendo de cloruro de 4-metoxibenzoylo del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (dt, 2 H, J = 7,2 y 1,5 Hz), 7,84 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 1,7 y 3,2 Hz), 7,65 (tt, 1 H, J = 1,5 y 7,2 Hz), 7,58 (tt, 2 H, J = 1,5 y 7,2 Hz), 6,93 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 6,68 (dd, 1 H, J = 1,7 y 3,6 Hz), 6,34 (dd, 1 H, J = 3,2 y 3,6 Hz), 3,87 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 2-2

Preparación de (1H-pirrol-2-il)[4-(metoxi)fenil]cetona

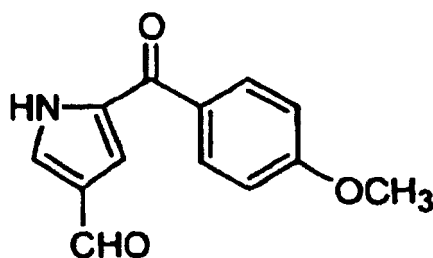
Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 2-1 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,54 (s amplio, 1 H), 7,94 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,12 (dt, 1 H, J = 1,3 y 2,7 Hz), 6,93 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 6,89 (ddd, 1 H, J = 3,8, 2,4 y 1,3 Hz), 6,34 (dt, 1 H, J = 3,8 y 2,7 Hz), 3,89 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 3

Preparación de (4-metil-1H-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)cetona

Ejemplo de referencia 3-1

Preparación de (4-formil-1H-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)-cetona

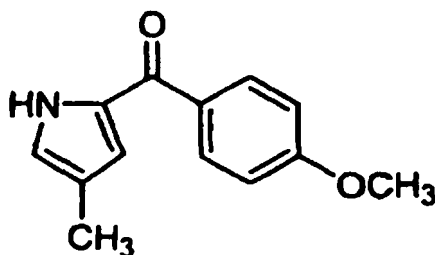
ES 2 309 161 T3

Se disolvió el compuesto (1,50 g, 7,45 mmol) del Ejemplo de referencia 2-2 en nitrometano (8,0 g) y dicloruro de etileno (8,0 g). Se añadió cloruro de aluminio (3,99 g, 29,8 mmol) enfriando a 10°C. Se añadió a la mezcla gota a gota diclorometil metil éter (1,88 g, 16,4 mmol) en dicloruro de etileno (3,0 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico y se extrajo la solución con cloroformo. Se trató la capa orgánica con sulfato de magnesio y carbón, se filtró y se concentró. Se lavó el residuo con tolueno para obtener el compuesto objeto (1,2 g, 70%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,20 (s amplio, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 7,72 (dd, 1 H, $J = 3,3$ y 1,4 Hz), 7,33 (dd, 1 H, $J = 2,3$ y 1,4 Hz), 7,01 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 3,91 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 3-2

Preparación de (4-metil-1H-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)cetona



Se agitó el compuesto (230 mg, 1,00 mmol) del Ejemplo de referencia 3-1 durante 8 horas con paladio 10%-carbono (230 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto objeto (130 mg, 60%).

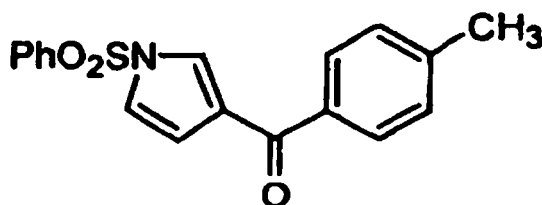
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,38 (s amplio, 1 H), 7,92 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 6,97 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 6,89-6,90 (m, 1 H), 6,70 (dd, 1 H, $J = 1,2$, 2,0 Hz), 3,88 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 4

Preparación de (1H-pirrol-3-il)(4-metilfenil)cetona

Ejemplo de referencia 4-1

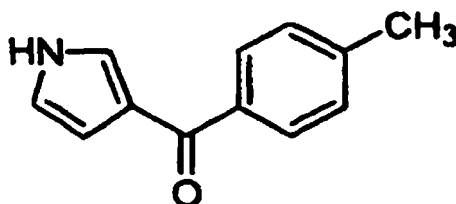
Preparación de (1-bencenosulfonil-1H-pirrol-3-il)(4-metilfenil)cetona



Se añadió una solución de cloruro de p-toluoilo (4,91 g, 31,8 mmol) en dicloruro de etileno (5 ml) a una suspensión de cloruro de aluminio (4,62 g, 34,7 mmol) en dicloruro de etileno (5 ml) en un período de 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se le añadió una solución de 1-bencenosulfonil-1H-pirrol (6,00 g, 28,9 mmol) en dicloruro de etileno en un período de 10 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se extrajo la capa acuosa con diclorometano dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto objeto (9,9 g, 100%).

^1H RMN. (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,89 (d amplio, 2 H, $J = 7,9$ Hz), 7,73 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (t amplio, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,65 (s amplio, 1 H), 7,34 (t amplio, 2 H, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 2,2$ y 2,8 Hz), 6,80 (dd, 1 H, $J = 1,5$ y 2,8 Hz), 2,44 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 4-2

Preparación de (1H-pirrol-3-il)(4-metilfenil)cetona

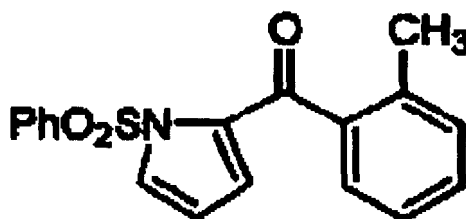
Se agitaron el compuesto (6,50 g, 20,0 mmol) del Ejemplo de referencia 4-1, una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (70 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) durante 6 horas a 45°C. Se separó la capa orgánica, se concentró a 5 ml y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtraron los cristales resultantes y se lavaron con tetrahidrofurano frío para obtener el compuesto objeto (3,1 g, 84%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,35 (quint. amplio, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,84 (c amplio, 1 H, J = 1,5 Hz), 6,76 (s amplio, 1 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 5

Preparación de (1H-pirrol-2-il)(2-metilfenil)cetona

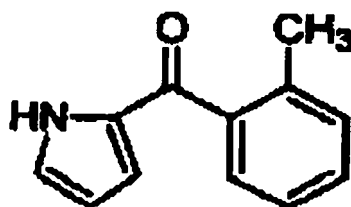
Ejemplo de referencia 5-1

Preparación de (1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2-il)(2-metilfenil)cetona

Se preparó el compuesto objeto partiendo de cloruro de 2-metilbenzoílo del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,09-8,12 (m, 2 H), 7,84 (dd, 1 H, J = 3,1, 1,8 Hz), 7,62-7,77 (m, 1 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,27-7,36 (m, 2 H), 7,15-7,21 (m, 2 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 3,7 y 1,8 Hz), 6,31 (dd, 1 H, J = 3,7 y 3,1 Hz), 2,19 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 5-2

Preparación del siguiente compuesto

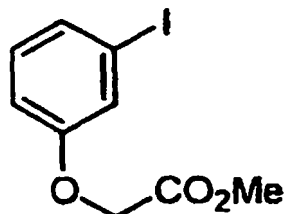
Se preparó el compuesto anterior partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 5-1 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,43 (s amplio, 1 H), 7,49 (dd, 1 H, J = 7,5 y 1,3 Hz), 7,37 (dt, 1 H, J = 7,5 y 1,4 Hz), 7,22-7,29 (m, 2 H), 7,13 (dt, 1 H, J = 2,5 y 1,3 Hz), 6,62 (ddd, 1 H, J = 3,8, 2,5 y 1,3 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 3,8 y 2,5 Hz), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 6

Preparación de {3-[(1E)-3-bromo-1-propenil]fenoxi}acetato de metilo

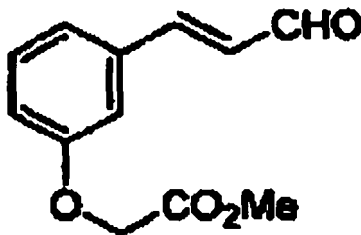
Ejemplo de referencia 6-1

Preparación de (3-yodofenoxi)acetato de metilo

Se sometieron a reflujo 3-yodofenol (4,00 g, 18,2 mmol), bromoacetato de etilo (2,98 g, 18,2 mmol) y carbonato de potasio (2,51 g, 18,2 mmol) en acetona (40 ml) durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice, para obtener el compuesto objeto (5,30 g, 99%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,01 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,88 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4 y 0,4 Hz), 4,61 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H).

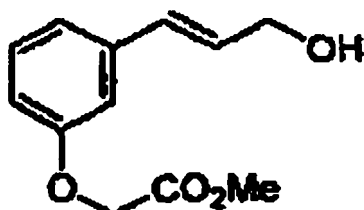
Ejemplo de referencia 6-2

Preparación de {3-[(1E)-3-oxo-1-propenil]fenoxi}acetato de metilo

Se agitó una mezcla del compuesto (4,80 g, 16,4 mmol) del Ejemplo de referencia 6-1, acroleína (1,84 g, 32,8 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (2,76 g, 32,9 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (3,74, 16,4 mmol) y acetato de paladio (70,0 mg, 0,320 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) durante 8 horas a 50°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Después de eliminar los materiales insolubles por filtración, se extrajo el filtrado con tolueno. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (3,56 g, 98%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,71 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 7,37 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,10 (t, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,99 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,3 y 0,7 Hz), 6,69 (dd, 1 H, J = 15,9 y 7,7 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 6-3

Preparación de {3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenoxi}acetato de metilo

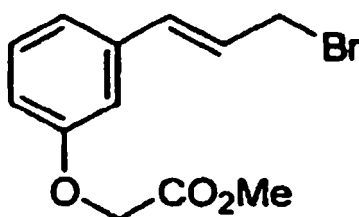
ES 2 309 161 T3

A una solución del compuesto (3,94 g, 17,9 mmol) del Ejemplo de referencia 6-2 en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml), se le añadió borohidruro de sodio (650 mg, 17,2 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C. Se añadió ácido clorhídrico diluido y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la
 5 capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida. Se separó el residuo y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo), para obtener el compuesto objeto (2,28 g, 57%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,94 (t, 1 H, J = 2,3 Hz),
 10 6,79 (dd, 1 H, J = 8,0 y 2,3 Hz), 6,58 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,35 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,6 Hz), 4,65 (s, 2 H), 4,33 (dt, 2 H, J = 1,4 y 5,8 Hz), 3,82 (s, 3 H), 1,45 (t, 1 H, J = 5,8 Hz).

Ejemplo de referencia 6-4

Preparación de {3-[(1E)-3-bromo-1-propenil]fenoxi}acetato de metilo



A una solución del compuesto (330 mg, 1,45 mmol) del Ejemplo de referencia 6-3 y trifenilfosfina (440 mg, 1,68 mmol) en diclorometano (5,0 ml), se le añadió bajo refrigeración con hielo N-bromosuccinimida (310 mg, 1,74 mmol) y se agitó la solución durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron aún a la solución de reacción trifenilfosfina (80,0 mg, 0,310 mmol) y N-bromosuccinimida (60,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 → 2:1), para obtener el compuesto objeto (370 mg, 90%).

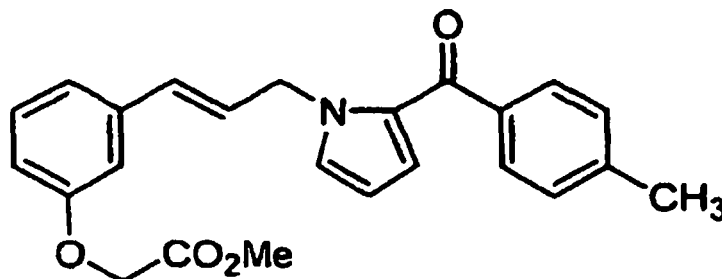
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,94 (t, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,82 (dd, 1 H, J = 8,0 y 2,3 Hz), 6,60 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,6 y 7,8 Hz), 4,65 (s, 2 H), 4,15 (dd, 2 H, J = 7,8 y 0,7 Hz), 3,82 (s, 3 H).

Ejemplo 1

Preparación de ácido (3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

Ejemplo 1-1

Preparación de (3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo



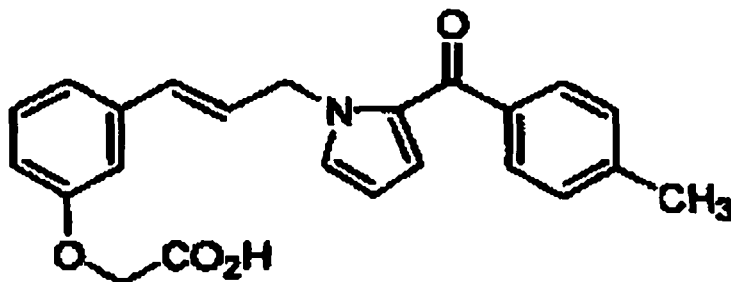
A una solución de t-butoxido de potasio (160 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), se le añadió el compuesto (240 mg, 1,30 mmol) del Ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución del compuesto (370 mg, 1,30 mmol) del Ejemplo de referencia 6 en tetrahidrofurano (4,0 ml) enfriando con hielo y se agitó la solución durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la solución una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → cloroformo:metanol = 10:1), para obtener el compuesto objeto (155 mg, 31%).

ES 2 309 161 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 7,00 (d amplio, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,90 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,6 Hz), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,46 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,6 y 4,8 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,62 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 1-2

Preparación de ácido (3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenoxi)acético

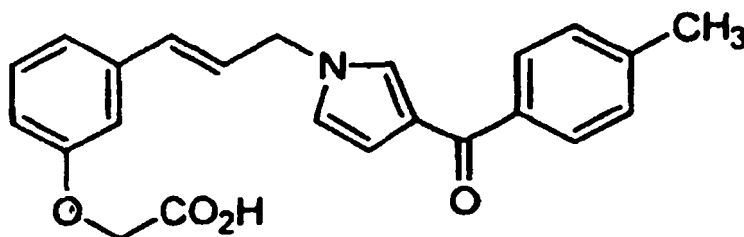


Se agitó una solución del compuesto (153 mg, 0,393 mmol) del Ejemplo 1-1 en una solución acuosa 1N de hidróxido de litio (1,0 ml), tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió ácido clorhídrico diluido y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (148 mg, 100%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,03 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 7,01 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,90-6,92 (m, 1 H), 6,76-6,81 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,38-6,47 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,17-5,20 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 2

Preparación de ácido (3-((1E)-3-[3-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenoxi)acético

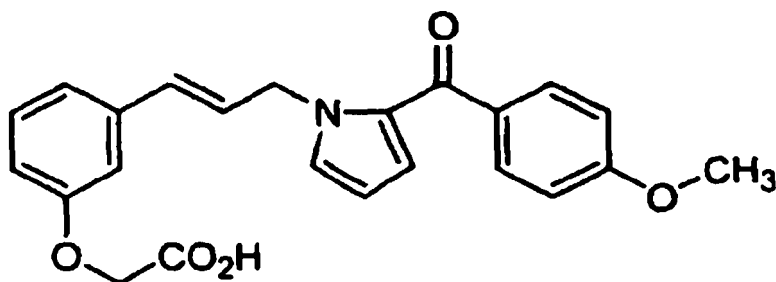


A una solución de t-butoxido de potasio (90 mg, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió el compuesto (133 mg, 0,718 mmol) del Ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió el compuesto (200 mg, 0,700 mmol) del Ejemplo de referencia 6 enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se disolvió el éster metílico resultante del compuesto objeto (309 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (3,0 ml). Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de litio (3,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se lavó con éter dietílico. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico diluido y se extrajo la mezcla con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (240 mg, 91%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,03 (d amplio, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92-6,94 (m, 1 H), 6,84 (dd, 1 H, J = 7,8 y 2,1 Hz), 6,71-6,74 (m, 2 H), 6,48 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 15,8 y 6,1 Hz), 4,68 (s, 2 H), 4,67-4,70 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 3

Preparación de ácido (3-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

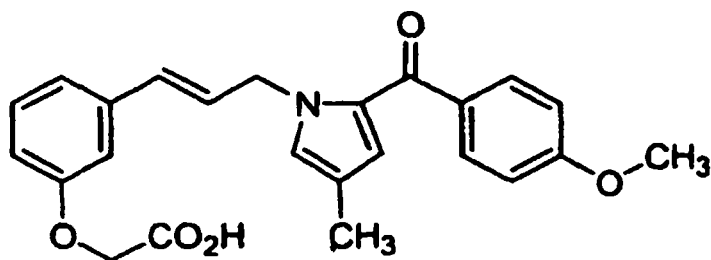


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 6 y del compuesto del Ejemplo de referencia 2 del mismo modo que en el Ejemplo 2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,01-7,05 (m, 2 H), 6,95 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,91-6,93 (m, 1 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,0 y 2,3 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,42-6,47 (m, 2 H), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,17-5,20 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H).

Ejemplo 4

Preparación de ácido (3-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

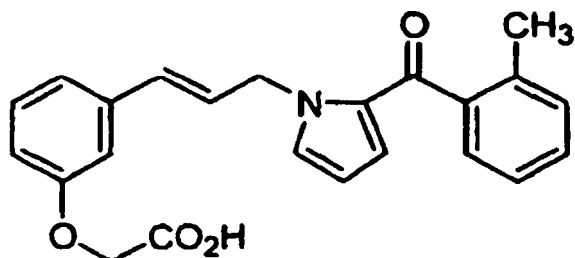


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 6 y del compuesto del Ejemplo de referencia 3 del mismo modo que en el Ejemplo 2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,95 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,91-6,95 (m, 1 H), 6,82 (s amplio, 1 H), 6,80 (dd, 1 H, J = 8,0 y 2,5 Hz), 6,57 (s amplio, 1 H), 6,38-6,48 (m, 2 H), 5,11-5,13 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 3,88 (s, 3H), 2,09 (3 H, s).

Ejemplo 5

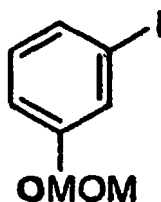
Preparación de ácido (3-((1E)-3-[2-(2-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 6 y del compuesto del Ejemplo de referencia 5 del mismo modo que en el Ejemplo 2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36 (d amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,32 (dd, 1 H, J = 7,7 y 1,4 Hz), 7,23 (d amplio, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,05 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,93 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 7,8 y 2,0 Hz), 6,53 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,43-6,50 (m, 1 H), 6,43 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,16 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,26-5,28 (m, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H).

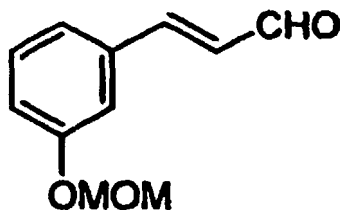
Ejemplo de referencia 7-1

Preparación de 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno

A una solución de m-yodofenol (3,00 g, 13,6 mmol) en acetona (30 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,30 g, 16,6 mmol) y clorometil metil éter (1,20 g, 14,9 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 65 horas a temperatura ambiente. Se añadieron luego a la mezcla de reacción carbonato de potasio (0,600 g, 4,30 mmol) y clorometil metil éter (0,300 g, 3,70 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (3,68 g, 102%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,40-7,42 (m, 1 H), 7,34 (dt, 1 H, $J = 3,6$ y $1,6$ Hz), 6,99-7,02 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H).

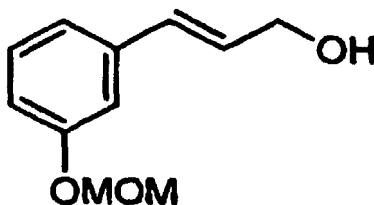
Ejemplo de referencia 7-2

Preparación de (2E)-3-[3-(metoximetoxi)fenil]-2-propanal

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 7-1 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-2.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,70 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,45 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 7,35 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,25 (t amplio, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 7,22 (d amplio, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,13 (ddd, 1 H, $J = 7,9$, $2,4$ y $0,8$ Hz), 6,71 (dd, 1 H, $J = 15,9$ y $7,7$ Hz), 5,21 (s, 2 H), 3,49 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 7-3

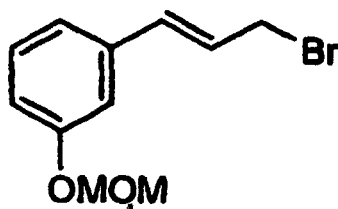
Preparación de (2E)-3-[3-(metoximetoxi)fenil]-2-propen-1-ol

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 7-2 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,24 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,08 (t, 1 H, $J = 2,0$ Hz), 7,04 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,93 (ddd, 1 H, $J = 8,0$, $2,0$ y $0,7$ Hz), 6,59 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,37 (dt, 1 H, $J = 15,9$ y $5,7$ Hz), 5,18 (s, 2 H), 4,32 (dt, 2 H, $J = 5,7$ y $1,4$ Hz), 3,49 (s, 3 H), 1,46 (t, 1 H, $J = 5,7$ Hz).

Ejemplo de referencia 7-4

Preparación de 1-[(1E)-3-bromo-1-propenil]-3-(metoximetoxi)benceno



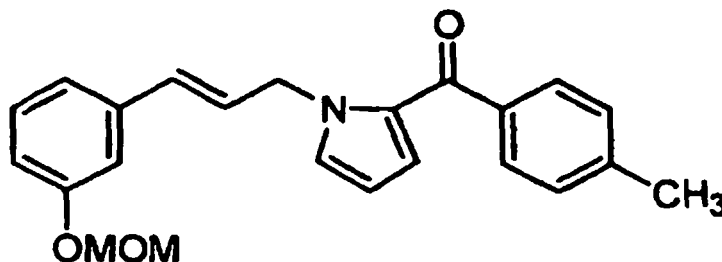
Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 7-3 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-4.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,24 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz) ; 7,07 (t, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 7,03 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,95 (ddd, 1 H, $J = 7,9$, 2,4 y 0,8 Hz), 6,61 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz), 6,39 (dt, 1 H, $J = 15,5$ y 7,8 Hz), 5,18 (s, 2 H), 4,15 (dd, 2 H, $J = 7,8$ y 0,8 Hz), 3,48 (s, 3 H).

Ejemplo 6

Ejemplo 6-1

Preparación de 1-[(2E)-3-[3-(metoximetoxi)fenil]-2-propenil]-1H-pirrol-2-il(4-metilfenil)metanona

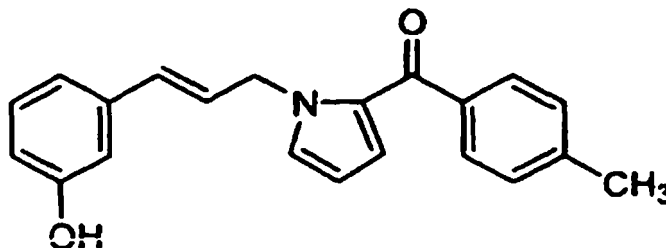


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y del compuesto del Ejemplo de referencia 1 del mismo modo que en el Ejemplo 1-1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (dd, 1 H, $J = 2,5$, 1,7 Hz), 6,99-7,04 (m, 2 H), 6,91 (ddd, 1 H, $J = 8,0$, 2,4 y 0,8 Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y 1,7 Hz), 6,47 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,8$ y 4,9 Hz), 6,21 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y 2,5 Hz), 5,20 (d, 2 H, $J = 4,9$ Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 6-2

Preparación de 1-[(2E)-3-(3-hidroxifenil)-2-propenil]-1H-pirrol-2-il(4-metilfenil)metanona

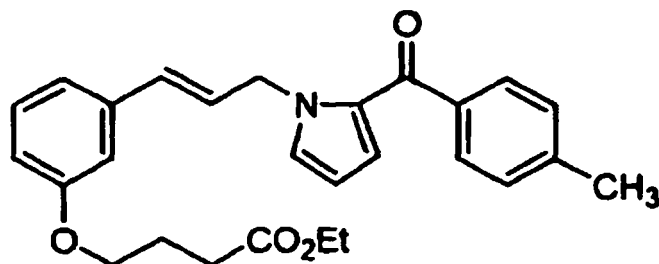


A una solución del compuesto (4,53 g, 12,5 mmol) del Ejemplo 6-1 en metanol (15 ml) y dioxano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4N en dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto objeto (3,71 g, 93%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,15 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,4 y 1,7 Hz), 6,92 (d amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,82-6,84 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,70 (ddd, 1 H, J = 7,9, 2,5 y 0,8 Hz), 6,44 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,39 (dt, 1 H, J = 15,8 y 4,8 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,4 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,94 (s, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 6-3

Preparación de 4-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil)fenoxi)butirato de etilo

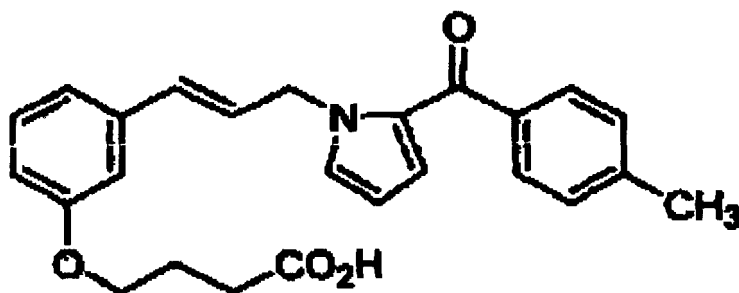


A una solución del compuesto (180 mg, 0,567 mmol) del Ejemplo 6-2 en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol) y 4-bromo-n-btirato de etilo (105 mg, 0,538 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 45°C. Se añadió luego a la mezcla de reacción 4-bromo-n-btirato de etilo (20,0 mg, 0,100 mmol) y se agitó la mezcla durante 9 horas más a 50°C. Se añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto objeto (199 mg, 81%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,4 y 1,7 Hz), 6,94 (d amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,87-6,89 (m, 1 H), 6,76 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,74-6,77 (m, 1 H), 6,47 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,8 y 5,0 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,4 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 5,0 Hz), 4,14 (c, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,99 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,50 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 2,43 (s, 3 H), 2,09 (tt, 2 H, J = 7,3 y 6,1 Hz), 1,25 (t, 3 H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 6-4

Preparación de ácido 4-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil)fenoxi)butírico



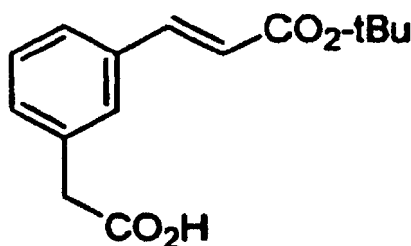
Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 6-3 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,6 Hz), 6,93 (d amplio, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,92-6,94 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,6 Hz), 6,74-6,77 (m, 1 H), 6,48 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,6 y 4,0 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,17-5,19 (m, 2 H), 4,03 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 2,57 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,07-2,14 (m, 2 H).

ES 2 309 161 T3

Ejemplo de referencia 8-1

Preparación de ácido {3-[(1E)-3-t-butoxi-3-oxo-1-propenil]fenil}acético

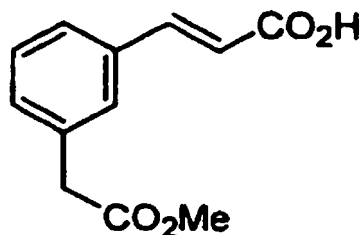


Se agitó una mezcla de ácido m-bromofenilacético (4,0 g, 18,6 mmol), acrilato de t-butilo (4,85 g, 37,8 mmol), trietilamina (3,8 g, 37,6 mmol), tri-o-tolilfosfina (310 mg, 1,02 mmol) y acetato de paladio (130 mg, 0,580 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) durante 4 horas a 50°C y luego durante 10 horas a 90°C. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa (aproximadamente pH 3) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto objeto bruto (5,50 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,56 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,35 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,28-7,32 (m, 1 H), 6,37 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 3,67 (s, 2 H), 1,53 (s, 9 H).

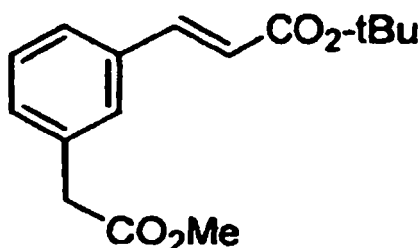
Ejemplo de referencia 8-2

Preparación de ácido (2E)-3-[3-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]-2-propenoico



A una solución del compuesto bruto (5,50 g) del Ejemplo de referencia 8-1 en acetona (60 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,80 g, 34,7 mmol) y sulfato de dimetilo (3,00 g, 23,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener éster metílico del compuesto del Ejemplo de referencia 8-1. Se disolvió el éster metílico en diclorometano (30 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se lavó con éter dietílico. Se acidificó la capa acuosa (aproximadamente pH 3) y se extrajo con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (3,90 g, rendimiento total de tres etapas: 95%).

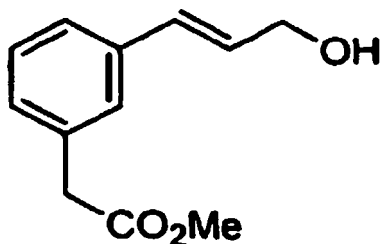
RMN del éster metílico del compuesto del Ejemplo de referencia 8-1:



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,57 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,34 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,28-7,31 (m, 1 H), 6,37 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 3,70 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 1,53 (s, 9 H).

Ejemplo de referencia 8-3

Preparación de {3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenil}acetato de metilo

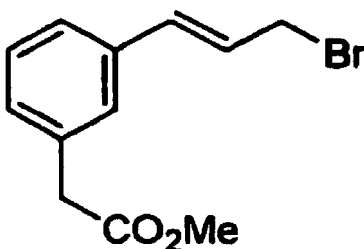


A una solución del compuesto (3,90 g, 17,7 mmol) del Ejemplo de referencia 8-2 y trietilamina (2,35 g, 23,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (2,50 g, 23,0 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C. Se añadieron luego a la mezcla de reacción trietilamina (0,700 g, 6,92 mmol) y cloroformiato de etilo (0,750 g, 6,91 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 minutos más a 0°C. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción borohidruro de sodio (3,65 g, 96,5 mmol) en agua (30 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 20 minutos. Se acidificó la mezcla de reacción (pH 2-3) con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:1), para obtener el compuesto objeto (3,00 g, 82%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28-7,32 (m, 3 H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 6,61 (dt, 1 H, J = 15,9 y 1,4 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,8 Hz), 4,33 (dt, 2 H, J = 5,8 y 1,4 Hz), 3,70 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 1,43 (t, 1 H, J = 5,8 Hz).

Ejemplo de referencia 8-4

Preparación de {3-[(1E)-3-bromo-1-propenil]fenil}acetato de metilo



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 8-3 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-4.

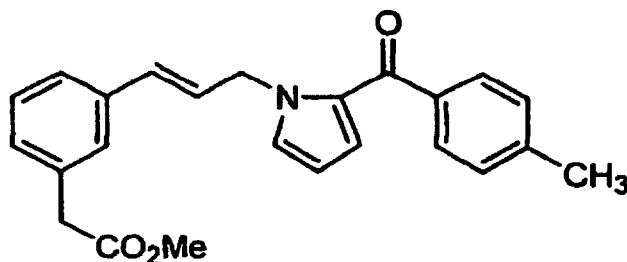
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,29-7,32 (m, 3 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 6,63 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,6 y 7,8 Hz), 4,16 (dd, 2 H, J = 7,8 y 0,7 Hz), 3,70 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H).

Ejemplo 7

Preparación de ácido (3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acético

Ejemplo 7-1

Preparación de (3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acetato de metilo



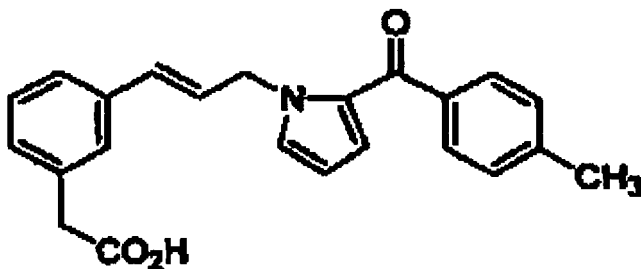
ES 2 309 161 T3

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 8 y del compuesto del Ejemplo de referencia 1 del mismo modo que en el Ejemplo 1-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23-7,29 (m, 3 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,6 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,49 (dt, 1 H, J = 15,8 y 4,9 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 9,0 y 2,5 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 4,9 Hz), 3,68 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 7-2

Preparación de ácido (3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acético

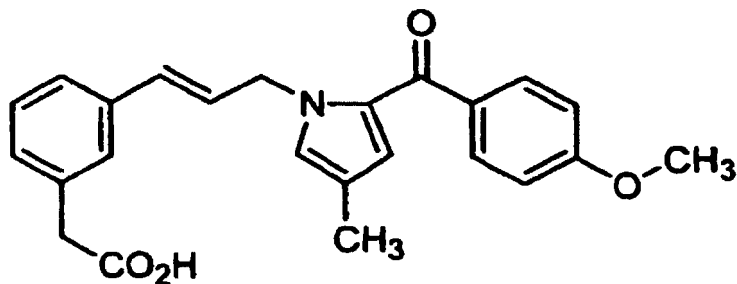


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 7-1 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25-7,31 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,14-7,18 (m, 1 H), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,49 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,6 y 4,8 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 3,63 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 8

Preparación de ácido (3-[(1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 8 y del compuesto del Ejemplo de referencia 3 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

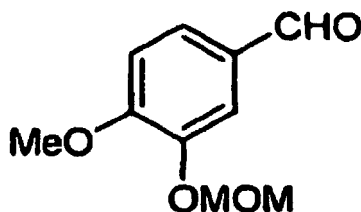
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,27-7,31 (m, 3 H), 7,14-7,18 (m, 1 H), 6,96 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,81-6,84 (amplio, 1 H), 6,55-6,57 (amplio, 1 H), 6,48 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,0 Hz), 5,12 (d, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,88 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 2,09 (s, 3 H).

Ejemplo 9

Preparación de (2-metoxi-5-((1E)-3-[2-(9-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo

Ejemplo 9-1

Preparación de 4-metoxi-3-(metoximetoxi)benzaldehído

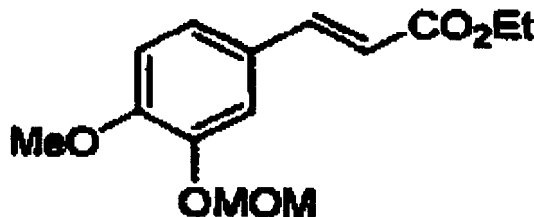


A una solución de isovainillina (5,00 g, 32,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se le añadieron carbonato de potasio (5,00 g, 36,1 mmol) y clorometil metil éter (2,91 g, 36,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 horas a 50°C. Se dejó enfriar a la mezcla hasta la temperatura ambiente, seguido de adición de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo-tolueno (3:1). Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), para obtener el compuesto objeto (5,80 g, 89,9%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,86 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,55 (dd, 1 H, J = 1,9 y 8,3 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 5,29 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H).

Ejemplo 9-2

Preparación de (2E)-3-[4-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propenoato de etilo

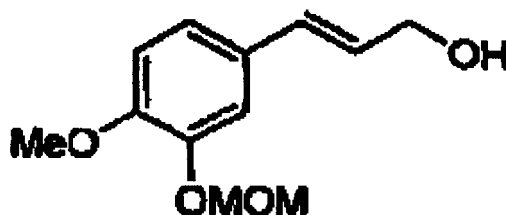


Se disolvió el compuesto (3,42 g, 17,4 mmol) del Ejemplo 9-1 en N,N-dimetilformamida (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) y se le añadieron luego dietilfosfonoacetato de etilo (3,91 g, 17,4 mmol) e hidruro de sodio (766 mg, 19,1 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 60°C, se dejó enfriar a la mezcla hasta la temperatura ambiente y se eliminó el tetrahidrofurano a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo-tolueno (3:1). Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (196 mg, 88,8%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,61 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,16 (dd, 1 H, J = 2,0 y 8,4 Hz), 6,89 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,31 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 5,25 (s, 2 H), 4,25 (c, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,91 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 9-3

Preparación de (2E)-3-[4-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propen-1-ol



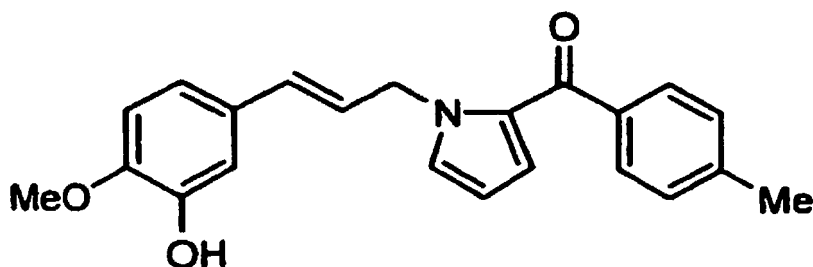
ES 2 309 161 T3

Se agitó una solución del compuesto (4,54 g, 17,0 mmol) del Ejemplo 9-2 en tolueno (60 ml) a -78°C, y se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0M en hexano: 35,8 ml, 35,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,5 horas a -78°C, seguido de adición de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio. Se filtró el precipitado y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (3,65 g, 95,7%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,24 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 2,1 y 8,4 Hz), 6,85 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,53 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,26 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,9 Hz), 5,24 (s, 2 H), 4,30 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,88 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H).

Ejemplo 9-4

Preparación de {1-[(2E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenil]-1H-pirrol-2-il}(4-metilfenil)metanona

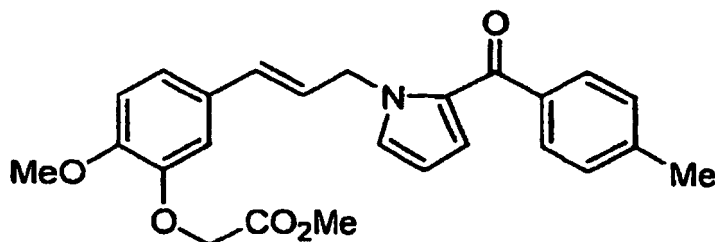


A una solución del compuesto (400 mg, 1,78 mmol) del Ejemplo 9-3 en diclorometano (3,0 ml) se le añadieron tetrabromometano (590 mg, 1,78 mmol) y trifenilfosfina (467 mg, 1,78 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de éter. Se filtró el precipitado y se eliminó el solvente a presión reducida del filtrado. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (4,0 ml). Se añadieron el compuesto (330 mg, 1,78 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y t-butoxido de potasio (300 mg, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas, seguido de adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1). Se disolvió después el producto purificado en metanol (2,0 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4N-dioxano (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto objeto (30,3 mg, 4,9%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,97 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 6,82 (dd, 1 H, J = 1,9 y 8,4 Hz), 6,75 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,41 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,27 (dt, 1 H, J = 15,9 y 6,2 Hz), 6,18 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,53 (s, 1 H), 5,16 (dd, 2 H, J = 1,1 y 6,2 Hz), 3,86 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 9-5

Preparación de (2-metoxi-5-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenoxi)acetato de metilo

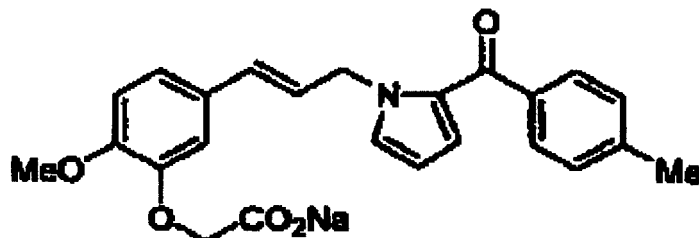


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 9-4 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,6 Hz), 6,98 (dd, 1 H, J = 1,9 y 8,4 Hz), 6,86 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,42 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,26 (dt, 1 H, J = 15,9 y 6,2 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,6 y 4,0 Hz), 5,17 (dd, 2 H, J = 1,1 y 6,2 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H).

Ejemplo 10

Preparación de (2-metoxi-5-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de sodio



Se disolvió el compuesto (140 mg, 334 μ mol) del Ejemplo 9 en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), seguido de adición de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener una base libre del compuesto objeto (128 mg, 94,5%). Se añadió a este compuesto una cantidad equimolar de una solución acuosa de hidróxido de sodio, para obtener el compuesto objeto por desecación.

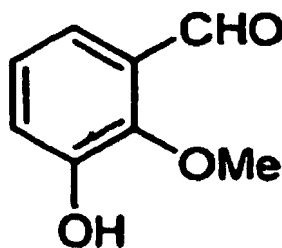
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,35 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,6 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,85-6,80 ..(m, 3 H), 6,67 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,33-6,26 (m, 2 H), 6,22 (dd, 1 H, J = 2,6 y 4,0 Hz), 5,12 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,09 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 9

Preparación de 1-[(1E)-3-bromo-1-propenil]-2-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno

Ejemplo de referencia 9-1

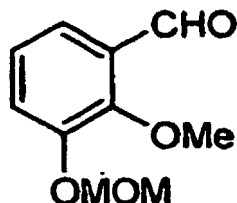
Preparación de 3-hidroxi-2-metoxibenzaldehído



A una solución de 2,3-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,45 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), se le añadió hidruro de sodio (60,8 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora a 50°C. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se le añadió yoduro de metilo (226 mg, 1,60 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora a 40°C y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, seguido de adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo-tolueno (3:1). Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recrystalizó el residuo con hexano para obtener el compuesto objeto (196 mg, 88,8%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,27 (s, 1 H), 7,37 (dd, 1 H, J = 1,7 y 7,7 Hz), 7,23 (dd, 1 H, J = 1,7 y 8,0 Hz), 7,15 (m, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H).

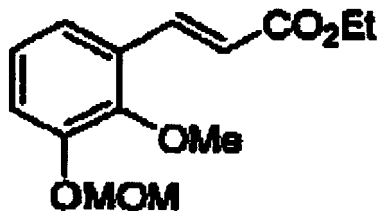
Ejemplo de referencia 9-2

Preparación de 2-metoxi-3-(metoximetoxi)benzaldehído

A una solución del compuesto (5,98 g, 39,3 mmol) del Ejemplo de referencia 9-1 en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadieron carbonato de potasio (8,15 g, 59,0 mmol) y clorometil metil éter (6,33 g, 78,6 mmol) y se agitó la mezcla durante 11 horas a 60°C. Se filtró el precipitado y se eliminó el solvente del filtrado. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto objeto (2,63 g, 34,1%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,42 (s, 1 H), 7,49 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H).

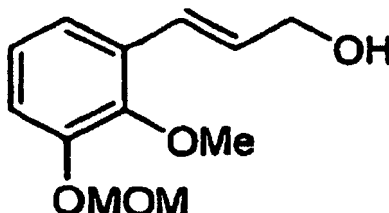
Ejemplo de referencia 9-3

Preparación de (2E)-3-[2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propenoato de etilo

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 9-2 del mismo modo que en el Ejemplo 9-2.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,98 (d, 1 H, $J = 16,2$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 1,4$ y 8,0 Hz), 7,18 (dd, 1 H, $J = 1,4$ y 8,0 Hz), 7,04 (dd, 1 H, $J = 8,0$ y 8,0 Hz), 6,49 (d, 1 H, $J = 16,2$ Hz), 5,23 (s, 2 H), 4,27 (c, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 3,88 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 1,34 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 9-4

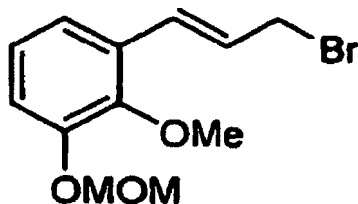
Preparación de (2E)-3-[2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propen-1-ol

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 9-3 del mismo modo que en el Ejemplo 9-3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,16 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 7,9 Hz), 7,06 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 7,9 Hz), 7,00 (dd, 1 H, $J = 7,9$ y 7,9 Hz), 6,92 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz), 6,40 (dt, 1 H, $J = 16,1$ y 5,8 Hz), 5,22 (s, 2 H), 4,35 (t, 2 H, $J = 5,8$ Hz), 3,84 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 9-5

Preparación de 1-(1E)-3-bromo-1-propenil]-2-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 9-4 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 8-4.

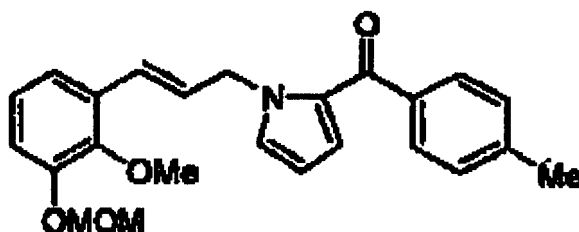
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,14 (dd, 1 H, J = 1,6 y 7,8 Hz), 7,08 (dd, 1 H, J = 1,6 y 8,0 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 7,8 y 8,0 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,8 y 7,8 Hz), 5,22 (s, 2 H), 4,19 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,84 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H).

Ejemplo 11

Preparación de (2-metoxi-3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo

Ejemplo 11-1

Preparación de (1-[2E)-3-[2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propenil]-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

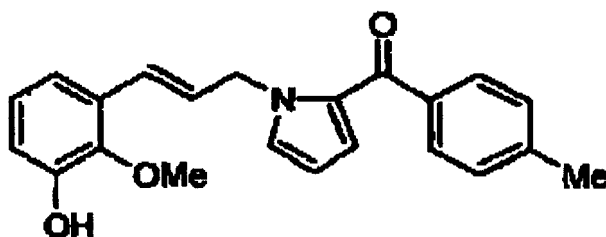


A una solución del compuesto (160 mg, 557 μmol) del Ejemplo de referencia 9 y del compuesto (124 mg, 668 μmol) del Ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (3,0 ml), se le añadió t-butoxido de potasio (68,8 mg, 613 μmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (235 mg, cuantitativamente).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,06 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 7,03 (dd, 1 H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 8,0 y 8,0 Hz), 6,81 (d amplio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,46 (dt, 1 H, J = 16,0 y 6,2 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,23 (dd, 2 H, J = 1,3 y 6,2 Hz), 5,20 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 11-2

Preparación de {1-[2E)-3-(3-hidroxi-2-metoxifenil)-2-propenil]-1H-pirrol-2-il}(4-metilfenil)metanona



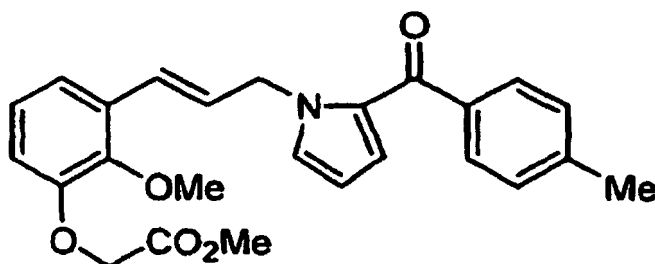
ES 2 309 161 T3

A una solución del compuesto (229 mg, 0,585 mmol) del Ejemplo 11-1 en una mezcla de dioxano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), se le añadió ácido clorhídrico 4N-dioxano (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1), para obtener el compuesto objeto (172 mg, 84,6%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,05 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 2,5 Hz), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,84 (dd, 1 H, $J = 1,2$ y 8,0 Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 4,0 Hz), 6,64 (d amplio, 1 H, $J = 16,0$ Hz), 6,46 (dt, 1 H, $J = 16,0$ y 6,0 Hz), 6,22 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y 4,0 Hz), 5,66 (s, 1 H), 5,24 (dd, 2 H, $J = 1,3$ y 6,0 Hz), 3,69 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 11-3

Preparación de (2-metoxi-3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo

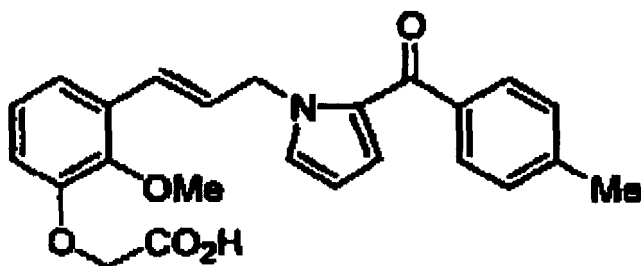


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 11-2 del mismo modo que en el Ejemplo 9-5.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (dd, 1 H, $J = 1,3$ y 8,1 Hz), 7,06 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 2,5 Hz), 6,95 (dd, 1 H, $J = 8,1$ y 8,1 Hz), 6,81 (d amplio, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 4,0 Hz), 6,72 (dd, 1 H, $J = 1,3$ y 8,1 Hz), 6,46 (dt, 1 H, $J = 15,9$ y 5,7 Hz), 6,20 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y 4,0 Hz), 5,22 (dd, 2 H, $J = 1,3$ y 5,7 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 12

Preparación de ácido (2-metoxi-3-((1E)-3-[2-(9-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 11 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

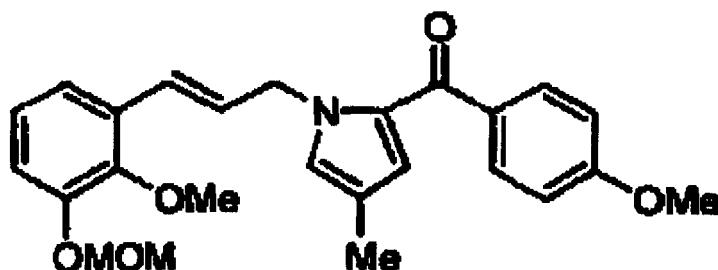
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (dd; 1 H, $J = 1,2$ y 8,0 Hz), 7,05 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 2,5 Hz), 7,01 (dd, 1 H, $J = 8,0$ y 8,0 Hz), 6,83 (dd, 1 H, $J = 1,2$ y 8,0 Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 4,0 Hz), 6,73 (d amplio, 1 H, $J = 16,0$ Hz), 6,49 (dt, 1 H, $J = 16,0$ y 6,0 Hz), 6,22 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y 4,0 Hz), 5,23 (dd, 2 H, $J = 1,3$ y 6,0 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 13

Preparación de (2-metoxi-3-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-9-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo

Ejemplo 13-1

Preparación de (1-((2E)-3-[2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-2-propenil]-4-metil-1H-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)-metanona

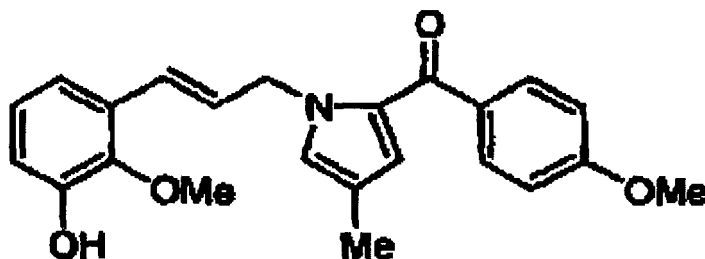


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 3 y del compuesto del Ejemplo de referencia 9 del mismo modo que en el Ejemplo 11-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,13 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,0 Hz), 7,03 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,0 Hz), 6,98-6,93 (m, 3 H), 6,84 (d amplio, 1 H), 6,80 (d amplio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,56 (d amplio, 1 H), 6,44 (dt, 1 H, J = 16,0 y 6,0 Hz), 5,20 (s, 2 H), 5,15 (dd, 2 H, J = 1,3 y 6,0 Hz), 3,88 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H).

Ejemplo 13-2

Preparación de (1-((2E)-3-(3-hidroxi-2-metoxifenil)-2-propenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(4-metoxifenil)metanona

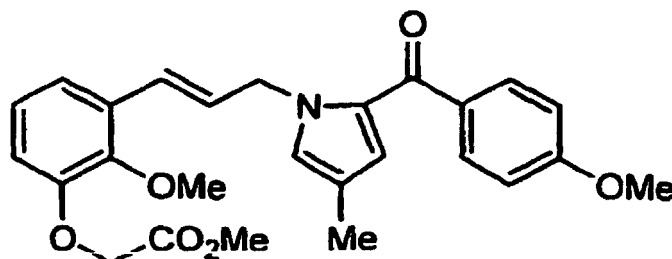


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 13-1 del mismo modo que en el Ejemplo 11-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,99-6,91 (m, 5 H), 6,84 (dd, 1 H, J = 1,9 y 8,4 Hz), 6,82 (d amplio, 1 H), 6,64 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,58 (d amplio, 1 H), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,9 y 6,0 Hz), 5,16 (dd, 2 H, J = 1,3 y 6,0 Hz), 3,88 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

Ejemplo 13-3

Preparación de (2-metoxi-3-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo



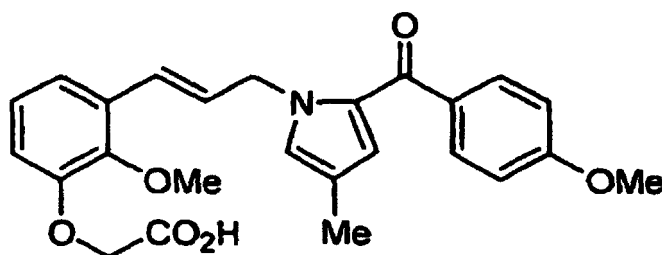
ES 2 309 161 T3

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 13-2 del mismo modo que en el Ejemplo 11-3.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,1 Hz), 6,97-6,92 (m, 4 H), 6,84 (d amplio, 1 H), 6,80 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,1 Hz), 6,56 (d amplio, 1 H), 6,49 (dt, 1 H, J = 15,9 y 6,2 Hz), 5,14 (dd, 2 H, J = 1,3 y 6,2 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).

Ejemplo 14

Preparación de ácido (2-metoxi-3-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 13 del mismo modo que en el Ejemplo 12.

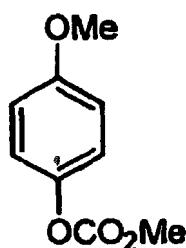
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,19 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,0 Hz), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,0 y 8,0 Hz), 6,94 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,84-6,82 (m, 2 H), 6,69 (d amplio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,58 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,47 (dt, 1 H, J = 16,0 y 6,0 Hz), 5,15 (dd, 2 H, J = 1,3 y 6,0 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

Ejemplo 15

Preparación de (4-metoxi-3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de sodio

Ejemplo 15-1

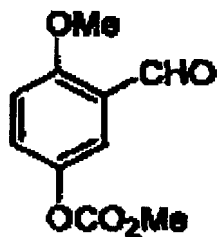
Preparación de 4-metoxifenilmetilcarbonato



A una solución de 4-metoxifenol (5,40 g, 43,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió piridina (5,16 g, 65,3 mmol). Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (8,22 g, 87,0 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida para obtener el compuesto objeto (7,60 g, 95,9%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,09 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 6,89 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 3,89 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H).

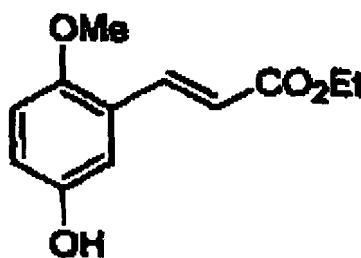
Ejemplo 15-2

Preparación de 3-formil-4-metoxifenilmetilcarbonato

A una solución del compuesto (7,50 g, 41,2 mmol) del Ejemplo 15-1 en diclorometano (100 ml) se le añadió a 0°C con agitación una solución de cloruro de titanio (IV) (31,3 g, 164 mmol). Se añadió entonces gota a gota a 0°C a o largo de un período de 30 minutos una solución de diclorometoximetano (5,68 g, 49,4 mmol) en diclorometano (40 ml). Después de la adición gota a gota, se calentó la mezcla a la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se vertió en agua helada (100 g). Se le añadieron ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y éter (10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó la capa etérica, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (8,62 g, cuantitativamente).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,43 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H, J = 3,1 Hz), 7,36 (dd, 1 H, J = 3,1 y 9,0 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 3,94 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H).

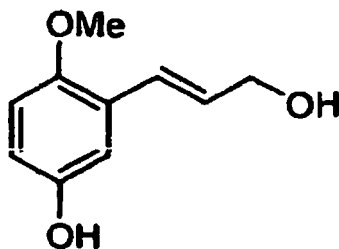
Ejemplo 15-3

Preparación de (2E)-3-(5-hidroxi-2-metoxifenil)-2-propenoato de etilo

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 15-2 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 9-3.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,86 (dd, 1 H, J = 3,0 y 8,9 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 8,9 Hz), 6,48 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 4,26 (c, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,82 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 15-4

Preparación de 3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]-4-metoxifenol

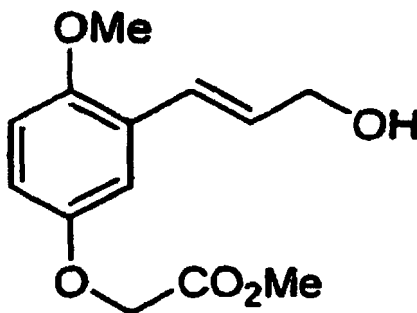
Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 15-3 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 9-4.

ES 2 309 161 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,90 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 6,79 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,72 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 6,60 (dd, 1 H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,20 (dt, 1 H, J = 16,1 y 5,1 Hz), 4,81 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,09 (dd, 2 H, J = 5,1 y 5,5 Hz), 3,70 (s, 3 H).

Ejemplo 15-5

Preparación de {3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]-4-metoxifenoxil}acetato de metilo

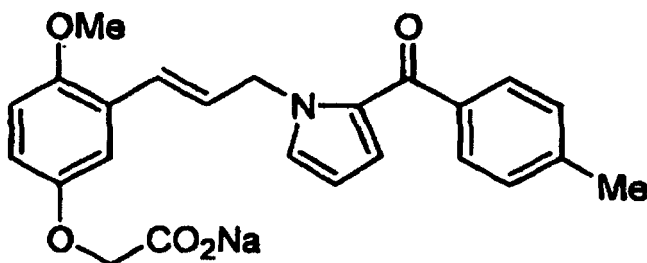


A una solución del compuesto (740 mg, 4,11 mmol) del Ejemplo 15-4 en acetona (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,14 g, 8,21 mmol) y bromoacetato de metilo (629 mg, 4,11 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 40°C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (842 mg, 81,1%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,04 (t, 1 H, J = 1,5 Hz), 6,89 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,79 (m, 2 H), 6,35 (dt, 1 H, J = 5,8 y 16,0 Hz), 4,60 (s, 2 H), 4,32 (dd, 2 H, J = 5,5 y 5,8 Hz), 3,81 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 1,47 (t amplio, 1 H).

Ejemplo 15-6

Preparación de (4-metoxi-3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de sodio



A una solución del compuesto (317 mg, 1,26 mmol) del Ejemplo 15-5 en diclorometano (3,0 ml) se le añadieron a 0°C con refrigeración trietilamina (180 μL, 1,30 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (100 μL, 1,30 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y se filtró el precipitado. Se concentró el filtrado, se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml) y se agitó a 0°C. Se añadieron a la mezcla t-butoxido de potasio (170 mg, 1,51 mmol) y el compuesto (233 mg, 1,26 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice, para obtener un producto oleoso. Se disolvió el producto en tetrahidrofurano (1,0 ml)-metanol (1,0 ml) y se añadió una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (2,0 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C y se filtró el precipitado blanco, se lavó con éter y se secó para obtener el compuesto objeto (110 mg, 21,5%).

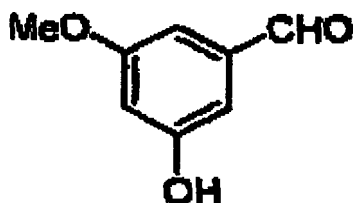
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,36 (dd, 1 H, J = 1,6 y 2,6 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,88 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 6,68-6,66 (m, 2 H), 6,56 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,37 (dt, 1 H, J = 16,0 y 5,6 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 2,6 y 3,9 Hz), 5,16 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,00 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 16

Preparación de (3-metoxi-5-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acetato de metilo

Ejemplo 16-1

Preparación de 3-hidroxi-5-metoxibenzaldehído

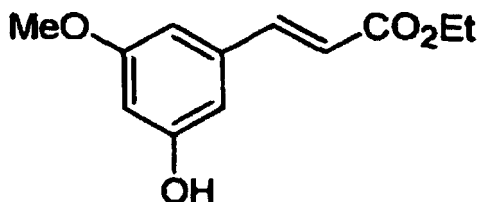


A una solución de hidruro de sodio al 60% (2,77 g, 69,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió gradualmente a 0°C etanotiol (7 ml) y se agitó la solución a 0°C durante 30 minutos, seguido de reflujo con calentamiento durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se le añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído (3,84 g, 23,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (90 ml) y se sometió la mezcla a reflujo con calentamiento durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (700 ml), una solución acuosa de formalina al 26% (70 ml) y ácido acético (130 ml) en ese orden. Se agitó la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener el compuesto objeto (2,68 g, 1,7,6%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,88 (s, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,68 (t, 1 H, $J = 2,3$ Hz), 3,89 (s, 3 H).

Ejemplo 16-2

Preparación de (2E)-3-(3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-propenoato de etilo

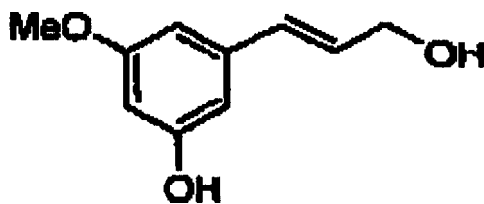


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 16-1 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 9-3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,58 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz), 6,65-6,61 (m, 2 H), 6,45 (t, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 6,38 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz), 4,27 (c, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 3,80 (s, 3 H), 1,34 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz).

Ejemplo 16-3

Preparación de 3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]-5-metoxifenol

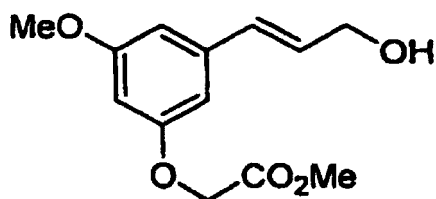


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 16-2 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 9-4.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,54-6,47 (m, 3 H), 6,36-6,31 (m, 2 H), 4,92 (s, 1 H), 4,32 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 3,79 (s, 3 H).

Ejemplo 16-4

Preparación de {3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]-5-metoxifenoxi}acetato de metilo

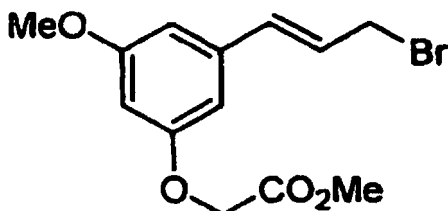


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 16-3 del mismo modo que en el Ejemplo 15-5.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,59-6,52 (m, 3 H), 6,39 (dd, 1 H, $J = 2,3$ y $2,3$ Hz), 6,33 (dt, 1 H, $J = 15,9$ y $5,6$ Hz), 4,62 (s, 2 H), 4,32 (s amplio, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 1,49 (t amplio, 1 H).

Ejemplo 16-5

Preparación de {3-[(1E)-3-bromo-1-propenil]-5-metoxifenoxi}acetato de metilo

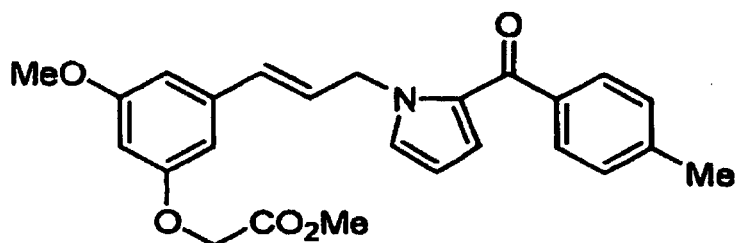


A una solución del compuesto (150 mg, 0,594 mmol) del Ejemplo 16-4 en diclorometano (2 ml) se le añadieron tetrabromuro de carbono (207 mg, 0,623 mmol) y trifenilfosfina (163 mg, 0,623 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Añadiendo éter a la mezcla de reacción, se filtró el precipitado resultante. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener el compuesto objeto (141 mg, 75,3%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,58-6,52 (m, 3 H), 6,41 (dd, 1 H, $J = 2,2$ y $2,2$ Hz), 6,36 (dt, 1 H, $J = 7,8$ y $15,9$ Hz), 4,63 (s, 2 H), 4,14 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H).

Ejemplo 16-6

Preparación de (3-metoxi-5-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenoxi)acetato de metilo

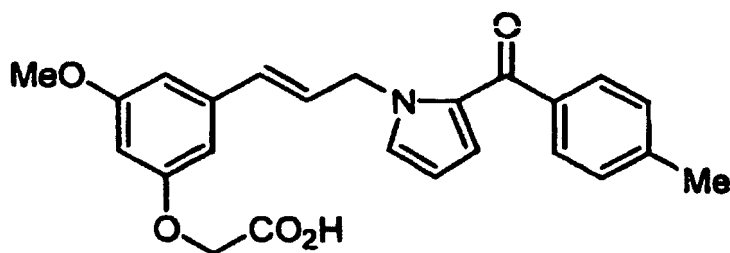


A una solución del compuesto (130 mg, 0,412 mmol) del Ejemplo 16-5 en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadieron a 0°C el compuesto (80,1 mg, 0,433 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y t-butoxido de potasio (50,9 mg, 0,456 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 40°C . Se añadió acetato de etilo y se filtró el precipitado. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice, para obtener el compuesto objeto (53,4 mg, 30,9%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,04 (dd, 1 H, $J = 1,6$ y $2,6$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 1,6$ y $4,0$ Hz), 6,55 (t, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 6,49 (t, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 6,41-6,37 (m, 3 H), 6,21 (dd, 1 H, $J = 2,6$ y $4,0$ Hz), 5,19 (dd, 2 H, $J = 1,2$, $2,7$ Hz), 4,60 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 17

Preparación de ácido (3-metoxi-5-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 16.

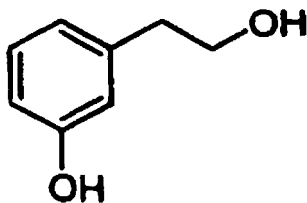
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,04 (dd, 1 H, $J = 1,6$ y 2,5 Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 1,6$ y 4,0 Hz), 6,56 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 1,7 Hz), 6,50 (dd, 1 H, $J = 1,7$ y 1,7 Hz), 6,43-6,34 (m, 3 H), 6,21 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y 4,0 Hz), 5,18 (dd, 2 H, $J = 1,2$ y 2,7 Hz), 4,62 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 10

Preparación de 3-(2-hidroxietil)fenoxiacetato de metilo

Ejemplo 10-1

Preparación de 2-(3-hidroxifenil)etanol

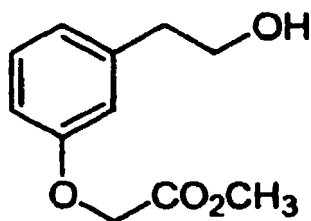


A una solución de ácido 3-hidroxifenilacético (3,04 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió a 0°C complejo de borano-tetrahidrofurano (1M, 30,0 ml, 30,0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 hora, seguido de adición de agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para obtener el compuesto objeto (2,76 g, 100%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,19 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 6,80 (d, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 6,72 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 3,86 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz), 2,83 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz).

Ejemplo de referencia 10-2

Preparación de 3-(2-hidroxietil)fenoxiacetato de metilo



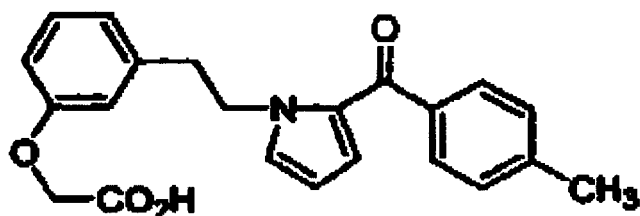
Se sometió a reflujo una solución del compuesto (1,38 g, 10,0 mmol) del Ejemplo de referencia 10-1, bromoacetato de metilo (1,68 g, 11,0 mmol) y carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol) en acetona (20 ml) durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), para obtener el compuesto objeto (1,00 g, 66%).

ES 2 309 161 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,24 (dd, 1 H, J = 7,4 y 7,9 Hz), 6,87 (d amplio, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,81 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 7,9 y 2,0 Hz), 4,64 (s, 2 H), 3,86 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 3,81 (s, 3 H), 2,85 (t, 2 H, J = 6,4 Hz).

5 Ejemplo 18

Preparación de ácido (3-{2-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]etil}fenoxi)acético

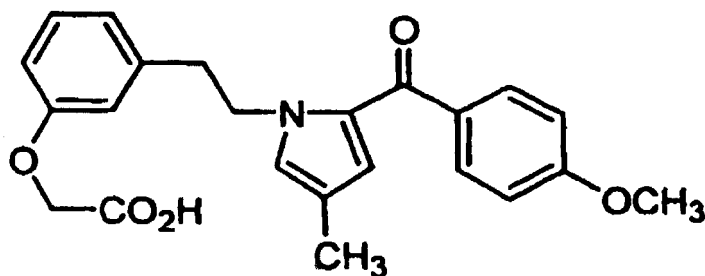


A una solución del compuesto (456 mg, 2,17 mmol) del Ejemplo de referencia 10 en tolueno (4,0 ml) se le añadió trietilamina (455 mg, 4,50 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (381 mg, 3,30 mmol) en tolueno (1,0 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se detuvo la reacción mediante una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se concentró. Se obtuvo una solución de un derivado de ácido metanosulfónico añadiendo tetrahidrofurano (4 ml) al residuo. A una solución de t-butoxido de potasio (168 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió a 0°C una solución del compuesto (278 mg, 1,50 mmol) del Ejemplo de referencia 1 bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta solución la solución del derivado de metanosulfonilo (2,0 ml) preparada previamente y se agitó la solución durante 10 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se eliminó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice y se disolvió el producto purificado en una mezcla de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2,0 ml), metanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml). Se agitó la solución durante 10 horas a temperatura ambiente y se concentró después a aproximadamente 2 g. Se lavó la mezcla concentrada con tolueno 5 veces y se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1N y una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se concentró la capa orgánica, para obtener el compuesto objeto (11,4 mg, 2,9%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68 (d amplio, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 7,26 (d amplio, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,19 (dd, 1 H, J = 7,4 y 7,9 Hz), 6,82 (d amplio, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,76 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,71 (dd, 1 H, J = 7,9 y 2,0 Hz), 6,09 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 4,60 (s, 2 H), 4,59 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,08 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 19

Preparación de ácido (3-{2-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]etil}fenoxi)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 10 y del compuesto del Ejemplo de referencia 3 del mismo modo que en el Ejemplo 18.

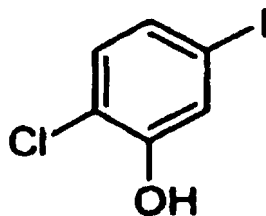
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 7,4 y 7,9 Hz), 6,93 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d amplio, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 7,9 y 2,0 Hz), 6,74 (s amplio, 1 H), 6,60 (d, 1 H, J = 1,1 Hz), 6,53 (d, 1 H, J = 1,1 Hz), 4,62 (s, 2 H), 4,51 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,87 (s, 3 H), 3,05 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,04 (s, 3 H).

Ejemplo 20

Preparación de ácido (2-cloro-5-{1E}-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

Ejemplo 20-1

2-Cloro-5-yodofenol

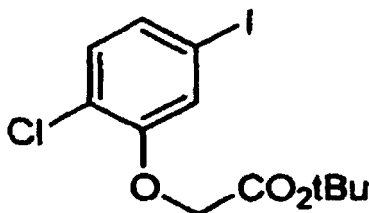


A una solución de 1-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno (1,34 g, 5 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota enfriando con hielo una solución de tribromuro de boro 0,91M en diclorometano (6,6 ml, 6,00 mmol) y se hizo reaccionar a la mezcla durante 1 hora enfriando con hielo y luego durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se acidificó luego la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1), para obtener el compuesto objeto (1,11 g, 87%) en forma de cristales blancos.

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 7,37 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J=8,4$ y 2,0 Hz), 7,02 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 5,52 (s, 1 H).

Ejemplo 20-2

Preparación de (2-cloro-5-yodofenoxi)acetato de t-butilo

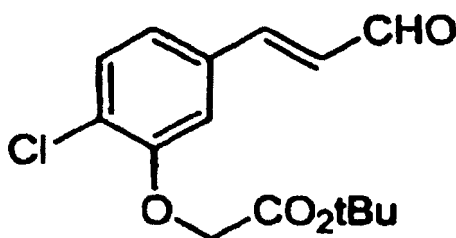


A una solución de 2-cloro-5-yodofenol (509 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida se le añadieron carbonato de potasio (415 mg, 3,00 mmol) y bromoacetato de t-butilo (0,440 ml, 3,00 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 20:1), para obtener (2-cloro-5-yodofenoxi) acetato de t-butilo (851 mg, cuantitativamente) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,25 (dd, 1 H, $J = 8,4$ y 1,8 Hz), 7,08-7,11 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 20-3

Preparación de {2-cloro-5-[(1E)-3-oxo-1-propenil]fenoxi}-acetato de t-butilo

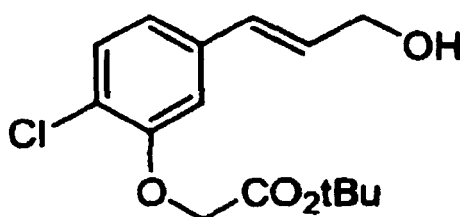


Se disolvió (2-cloro-5-yodofenoxi)acetato de *t*-butilo (851 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadieron acroleína (0,400 ml, 6,00 mmol), carbonato de sodio (0,510 g, 6,00 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (683 mg, 3,00 mmol) y acetato de paladio (14,0 mg, 60,0 μ mol). Se agitó la mezcla durante 3 horas a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se le añadió tiosulfato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con tiosulfato de sodio, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente para obtener el compuesto objeto como cristales amarillos (631 mg, cuantitativamente).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,70 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,45 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 7,15 (dd, 1 H, J = 8,2 y 1,9 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 6,64 (dd, 1 H, J = 15,9 y 7,6 Hz), 4,65 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 20-4

Preparación de {2-cloro-5-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenoxi}acetato de t-butilo

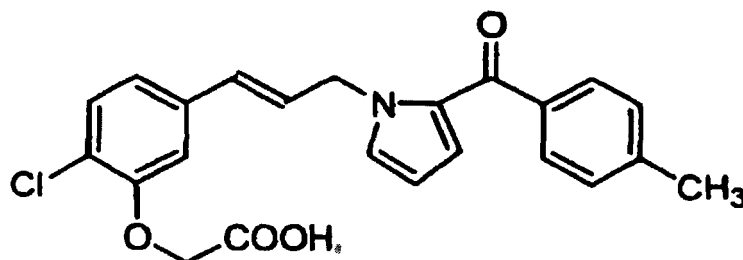


Se agitó una solución del compuesto (631 mg, 2,00 mmol) del Ejemplo 20-3 en tetrahidrofurano (4,0 ml) y metanol (2,0 ml) enfriando con hielo. Se le añadió gota a gota una solución acuosa (0,20 ml) de borohidruro de sodio (38,0 mg, 1,00 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 3 horas a la misma temperatura. Se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto como un aceite incoloro (651 mg, cuantitativamente).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 8,2 y 1,8 Hz), 6,83 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 6,54 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,5 Hz), 4,61 (s, 2 H), 4,32 (amplio, 2 H), 1,51 (amplio, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

Ejemplo 20-5

Preparación de ácido (2-cloro-5-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético



A una solución del compuesto (299 mg, 1,00 mmol) del Ejemplo 20-4 en tetrahidrofurano (4,0 ml) se le añadieron enfriando con hielo trietilamina (0,210 ml, 1,50 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,085 ml, 1,10 mmol) en ese orden. Se agitó la mezcla durante 1 hora enfriando con hielo. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada fría de hidrógeno carbonato de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (2,0 ml). Se añadió bromuro de litio (174 mg, 2,00 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió la solución gota a gota a una solución del compuesto (185 mg, 1,00 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y *t*-butóxido de potasio (112 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) enfriando con hielo. Se agitó la mezcla durante 5 horas enfriando con hielo. Se le añadieron metanol (2,0 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con hexano y éter y se acidificó con hidrógeno

sulfato de potasio y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto en forma de cristales marrones (281 mg, 60%).

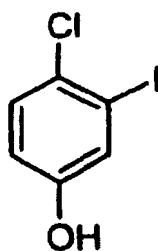
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,04 (dd, 1 H, $J = 1,6$ y 2,5 Hz), 6,97 (dd, 1 H, $J = 8,2$ y 1,8 Hz), 6,86 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y 1,6 Hz), 6,35-6,45 (m, 2 H), 6,22 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 4,75 (s, 2 H), 3,89 (amplio, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 21

Preparación de ácido (4-cloro-3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

Ejemplo 21-1

Preparación de 4-cloro-3-yodofenol

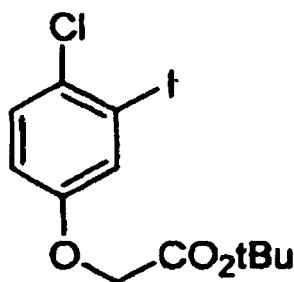


A una solución de 1-cloro-2-yodo-4-metoxibenceno (2,68 g, 10,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota enfriando con hielo una solución 0,91M de tribromuro de boro en diclorometano (13,0 ml, 12,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora enfriando con hielo y durante un día a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto como cristales marrón claro (2,61 g, cuantitativamente).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,35 (d, 1 H, $J = 2,9$ Hz), 7,27 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 8,7$ y 2,9 Hz), 5,30 (amplio, 1 H).

Ejemplo 21-2

Preparación de (4-cloro-3-yodofenoxi)acetato de t-butilo

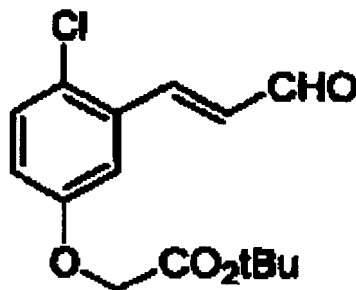


A una solución del compuesto (509 mg, 2,00 mmol) del Ejemplo 20-1 en dimetilformamida (4,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (415 mg, 3,00 mmol) y bromoacetato de t-butilo (0,440 ml, 3,00 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1), para obtener el compuesto objeto como un aceite incoloro (448 mg, 61%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,36 (d, 1 H, $J = 2,9$ Hz), 7,32 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (dd, 2 H, $J = 8,8$ y 2,9 Hz), 4,47 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 21-3

Preparación de {4-cloro-3-[(1E)-3-oxo-1-propenil]fenoxi}-acetato de t-butilo

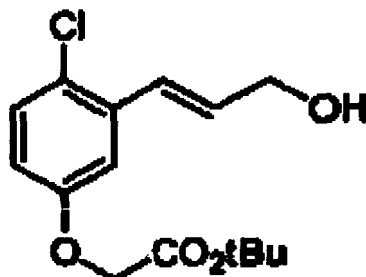


Se disolvió el compuesto (448 mg, 1,22 mmol) del Ejemplo 20-2 en dimetilformamida (2,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadieron acroleína (0,170 ml, 2,50 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (210 mg, 2,50 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (342 mg, 1,50 mmol) y acetato de paladio (5,00 mg, 20,0 μ mol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se le añadió tiosulfato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con tiosulfato de sodio, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto en forma de cristales amarillos (399 mg, cuantitativamente).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,77 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,88 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,15 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,93 (dd, 1 H, J = 8,8 y 3,0 Hz), 6,64 (dd, 1 H, J = 15,9 y 7,7 Hz), 4,54 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 21-4

Preparación de {4-cloro-3-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenoxi}acetato de t-butilo

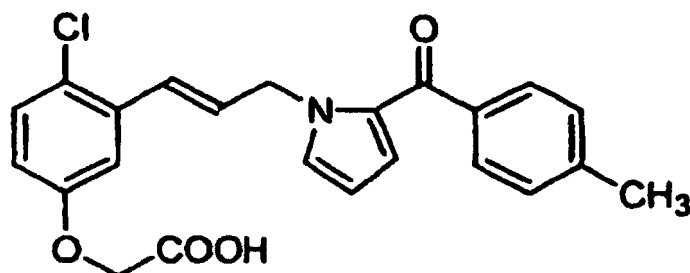


Se agitó una solución del compuesto (399 mg, 1,22 mmol) del Ejemplo 20-3 en tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (1,5 ml) enfriando con hielo. Se le añadió gradualmente gota a gota una solución acuosa (200 μ l) de borohidruro de sodio (27,0 mg, 0,700 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto como un aceite incoloro (384 mg, cuantitativamente).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,25 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,95 (dt, 1 H, J = 15,9 y 1,6 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 8,8 y 3,0 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,5 Hz), 4,51 (s, 2 H), 4,36 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 1,59 (amplio, 1H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 21-5

Preparación de ácido (4-cloro-3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil)fenoxi)acético



A una solución del compuesto del Ejemplo 20-4 en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadieron enfriando con hielo trietilamina (0,270 ml, 1,94 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,110 ml, 1,42 mmol) en ese orden. Se agitó la mezcla durante 1 hora enfriando con hielo. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada fría de hidrógeno carbonato de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (2,0 ml). Se añadió bromuro de litio (2,61 mg, 3,00 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió la solución gota a gota a una solución del compuesto (185 mg, 1,00 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y t-butoxido de potasio (112 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) enfriando con hielo. Se agitó la mezcla durante 5 horas enfriando con hielo. Se le añadieron metanol (2,0 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con hexano y éter y se acidificó con hidrógeno sulfato de potasio. Se extrajo la mezcla con cloroformo y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol, 10:1), para obtener el compuesto objeto (177 mg, 29%).

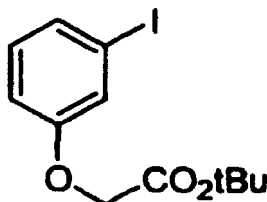
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,66 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,28-7,38 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 8,8 y 2,6 Hz), 6,71 (d amplio, 1 H, J = 3,4 Hz), 6,44-6,58 (m, 2 H), 6,23-6,25 (m, 1 H), 5,23 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,43 (s, 2 H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 22

Preparación de (3-{3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propinil}fenoxi)acetato de sodio

Ejemplo 22-1

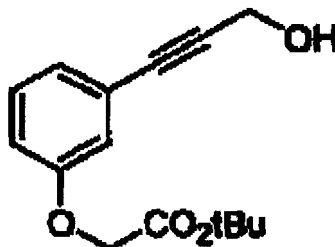
Preparación de (3-yodofenoxi)acetato de t-butilo



A una solución de 3-yodofenol (2,20 g, 10,0 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol) y bromoacetato de t-butilo (1,62 ml, 11,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto como un aceite incoloro (3,28 g, 98%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31 (ddd, 1 H, J = 8,0, 1,6 y 0,8 Hz), 7,23 (dd, 1 H, J = 2,4 y 1,6 Hz), 7,00 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,85 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4 y 0,8 Hz), 4,49 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

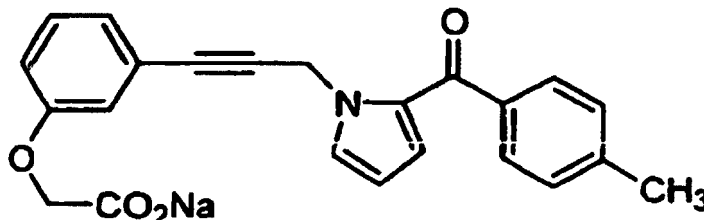
Ejemplo 22-2

Preparación de [3-(3-hidroxi-1-propinil)fenoxi]acetato de t-butilo

Se disolvió el compuesto (1,00 g, 3,00 mmol) del Ejemplo 22-1 en trietilamina (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron alcohol propargílico (0,35 ml, 6,00 mmol), yoduro de cobre (I) (6,00 mg, 30,0 μ mol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (42,0 mg, 60,0 μ mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 70°C. Se enfrió la mezcla y se le añadió acetato de etilo. Se lavó la mezcla con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1-2:1), para obtener el compuesto objeto como un aceite amarillo (537 mg, 68%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,23 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,06 (ddd, 1 H, J = 8, 0, 2,5 y 1,4 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 2,6 y 1,4 Hz), 6,89 (dt, 1 H, J = 8,0 y 2,5 Hz), 4,50 (s, 2 H), 1,68 (amplio, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 22-3

Preparación de ácido (3-{3-[2-(9-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propinil}fenoxi)acético

A una solución del compuesto (537 mg, 2,05 mmol) del Ejemplo 22-2 en tetrahidrofurano (8,0 ml) se le añadieron enfriando con hielo trietilamina (0,420 ml, 3,00 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,170 ml, 2,20 mmol) en ese orden. Se agitó la mezcla durante 1 hora enfriando con hielo. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa fría al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada fría de hidrógeno carbonato de sodio en ese orden y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (4,0 ml). Se añadió bromuro de litio (500 mg, 5,80 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió gota a gota la solución a una solución del compuesto (259 mg, 1,40 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y t-butoxido de potasio (157 mg, 1,40 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) enfriando con hielo. Se agitó la mezcla durante 7 horas enfriando con hielo. Se le añadieron metanol (2,0 ml) y una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con hexano y se recogió el precipitado por filtración. Se lavó el precipitado con una mezcla de hexano y éter (1:1) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (529 mg, 95%) como cristales blancos.

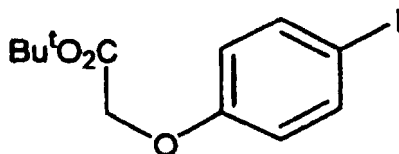
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,49 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,18 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,78-6,88 (m, 3 H), 6,71 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,6 Hz), 6,25 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,6 Hz), 5,49 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 11

Preparación de {4-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenoxi}acetato de t-butilo

Ejemplo de referencia 11-1

Preparación de (4-yodofenoxi)acetato de t-butilo

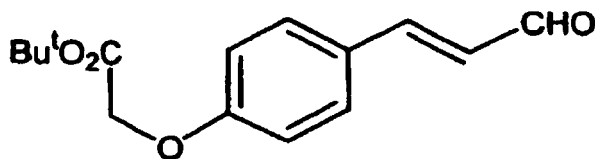


Se preparó el compuesto objeto partiendo de 4-yodofenol y bromoacetato de t-butilo del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,56 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 6,67 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 4,98 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

Ejemplo de referencia 11-2

Preparación de {4-[(1E)-3-oxo-1-propenil]fenoxi}acetato de t-butilo

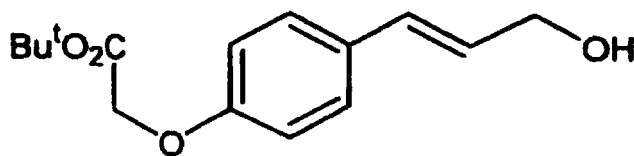


Se preparó el compuesto objeto partiendo del Ejemplo de referencia 11-1 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-2.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,66 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,94 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,62 (dd, 1 H, J = 7,7 y 15,9 Hz), 4,57 (s, 2H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo de referencia 11-3

Preparación de {4-[(1E)-3-hidroxi-1-propenil]fenoxi}acetato de t-butilo

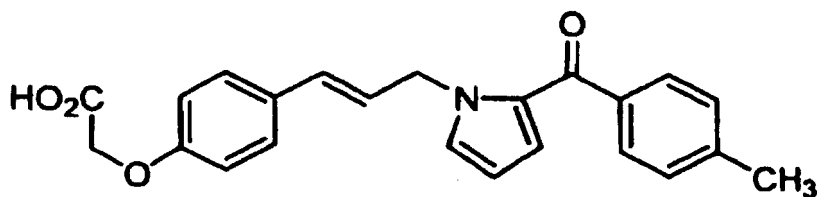


Se preparó el compuesto objeto partiendo del Ejemplo de referencia 11-2 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,33 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,55 (d amplio, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,25 (dt, 1 H, J = 15,9 y 5,9 Hz), 4,51 (s, 2 H), 4,30 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 23

Preparación de ácido (4-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

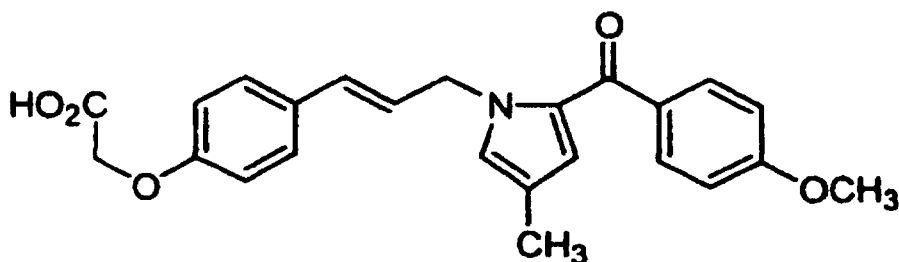


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 1 y del compuesto del Ejemplo de referencia 11 del mismo modo que en el Ejemplo 22-3.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,6 y 2,5 Hz), 6,83 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,6 y 4,0 Hz), 6,45 (d amplio, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,31 (dt, 1 H, J = 15,8 y 5,7 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,17 (d, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,63 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 24

Preparación de ácido (4-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoyl)-4-metil-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenoxi)acético

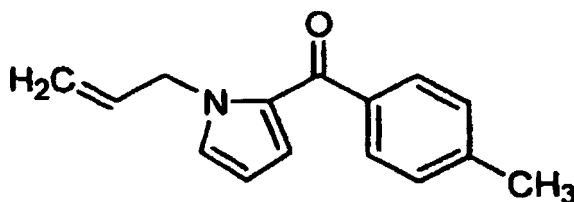


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 3 y del compuesto del Ejemplo de referencia 11 del mismo modo que en el Ejemplo 22-3.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,94 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,83 (d amplio, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,56 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 15,8 y 6,0 Hz), 5,09 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 4,65 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 12

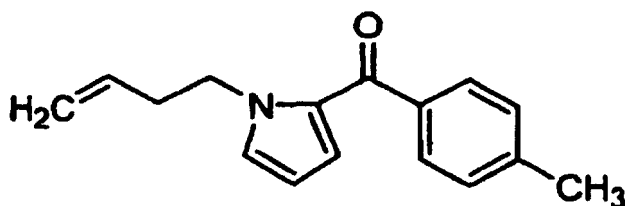
Preparación de (1-allyl-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona



A una solución de t-butoxido de potasio (1,05 g, 9,36 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió el compuesto (1,65 g, 8,91 mmol) del Ejemplo de referencia 1 y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió bromuro de alilo (1,62 g, 13,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó por cromatografía en gel de sílice, para obtener el compuesto objeto (1,61 g, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,98 (dd, 1 H, J = 1,6 y 2,5 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 1,6 y 4,0 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 6,07 (ddt, 1 H, J = 10,3, 16,7 y 5,6 Hz), 5,16 (dc, 1 H, J = 10,3 y 1,3 Hz), 5,07 (dc, 1 H, J = 16,7 y 1,3 Hz), 5,05 (dt, 2 H, J = 5,6 y 1,3 Hz), 2,42 (s amplio, 3 H).

Ejemplo de referencia 13

Preparación de (1-(3-butenil)-1H-pirrol-2-il)(4-metilfenil)metanona

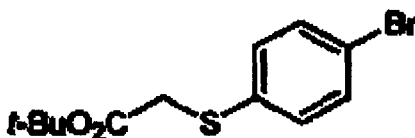
A una solución del compuesto (0,95 g, 5,13 mmol) del Ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (240 mg, 6,00 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción 4-bromo-1-butenol (1,00 g, 7,41 mmol) y se agitó la mezcla durante 8 horas a 50°C. Se le añadieron después 4-bromo-1-butenol (200 mg, 1,48 mmol), hidruro de sodio al 60% (100 mg, 2,50 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml) y se agitó la mezcla durante 8 horas a 80°C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/tolueno (1/1). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1, para obtener el compuesto objeto (0,98 g, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 2,4 y 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,14 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,4 Hz), 5,79 (ddt, 1 H, J = 17,1, 10,2 y 6,9 Hz), 5,00-5,09 (m, 2 H), 4,46 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,57 (c amplio, 2 H, J = 7,1 Hz), 2.. 43 (s, 3 H).

Ejemplo 25

Preparación de [(4-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenil)sulfanil]acetato de t-butilo

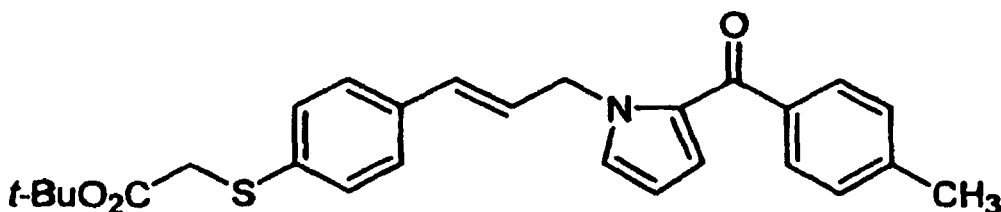
Ejemplo 25-1

Preparación de [(4-bromofenil)sulfanil]acetato de t-butilo

Se preparó el compuesto objeto partiendo de 4-bromobenzenotiol y bromoacetato de t-butilo del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,41 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 3. 53 (s, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo 25-2

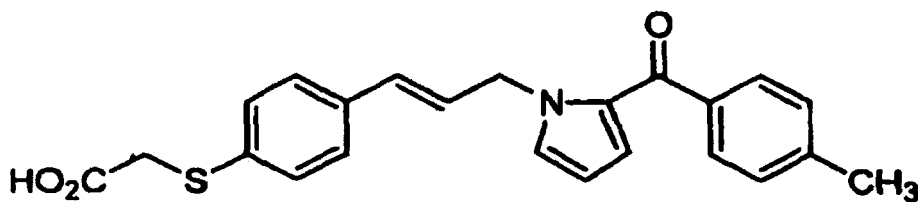
Preparación de [(4-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenil)sulfanil]acetato de t-butilo

Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 25-1 y del compuesto del Ejemplo de referencia 12 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,33-7,27 (m, 4 H), 7,24 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,45-6,38 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 3,53 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H).

Ejemplo 26

Preparación de ácido [(4-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil}fenil)sulfanil]acético

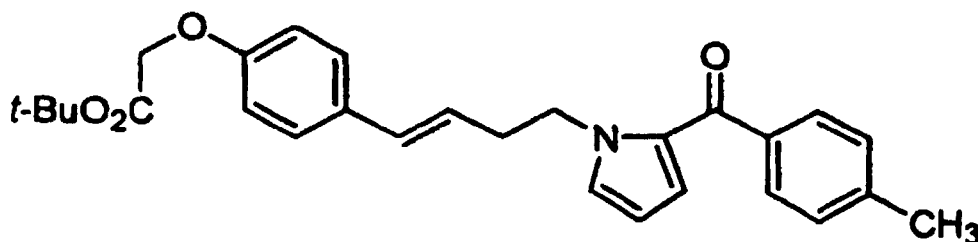


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 25 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,34-7,27 (m, 4 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,45-6,38 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz); 5,19 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 3,65 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 27

Preparación de (4-{(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenoxi)acetato de t-butilo

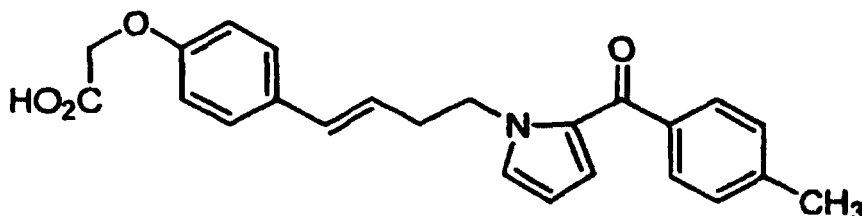


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo de referencia 11-1 y del compuesto del Ejemplo de referencia 13 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24-7,19 (m, 4 H), 6,96 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,80 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,32 (d amplio, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,15 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 6,03 (dt, 1 H, J = 15,7 y 7,2 Hz), 4,52 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 4,49 (s, 2 H), 2,69 (dt, 2 H, J = 7,2 y 7,1 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 28

Preparación de ácido (4-{(1E)-4-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenil)fenoxi)acético

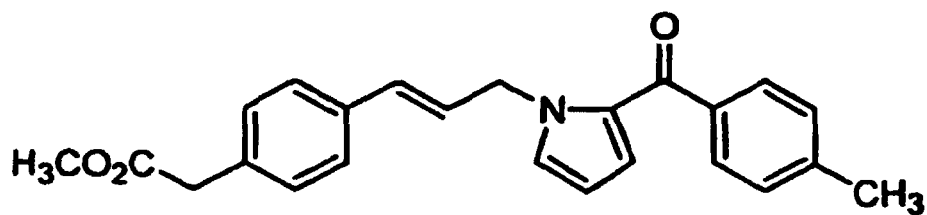


Se preparó el compuesto objeto partiendo del Ejemplo 27 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25-7,21 (m, 4 H), 6,96 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,82 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,32 (d amplio, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,14 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 6,06 (dt, 1 H, J = 15,7 y 7,2 Hz), 4,66 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,69 (dt, 2 H, J = 7,2 y 7,1 Hz), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 29

Preparación de (4-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acetato de metilo

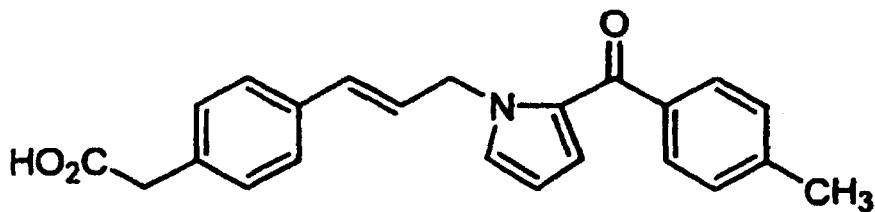


Se preparó el compuesto objeto partiendo de (4-bromofenil)acetato de metilo y del compuesto del Ejemplo de referencia 12 en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 6-2.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,48 (d amplio, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,7 y 5,5 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,68 (s, 3 H), 3,60 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 30

Preparación de ácido (4-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-propenil]fenil)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del Ejemplo 29 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

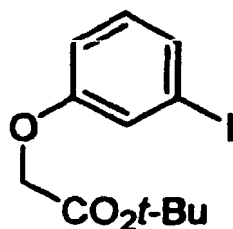
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 1,7 y 4,0 Hz), 6,48 (d amplio, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,7 y 5,5 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,62 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 31

Preparación de (3-((3E)-4-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil]fenoxi)acetato de t-butilo

Ejemplo 31-1

Preparación de (3-yodofenoxi)acetato de t-butilo



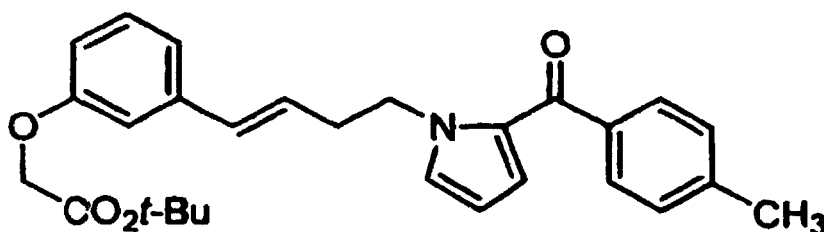
A una solución de m-yodofenol (1,22 g, 5,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,40 g, 10,1 mmol) y bromoacetato de t-butilo (1,22 ml, 6,25 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 50°C. Se añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener el compuesto objeto (1,85 g, 100%).

ES 2 309 161 T3

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,32 (ddd, 1 H, $J = 7,8, 1,5$ y $0,9$ Hz), 7,24 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y $1,5$ Hz), 7,00 (dd, 1 H, $J = 8,3$ y $7,8$ Hz), 6,87 (ddd, 1 H, $J = 8,3, 2,5$ y $0,9$ Hz), 4,49 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 31-2

Preparación de (3-((1E)-4-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenoxi)acetato de t-butilo

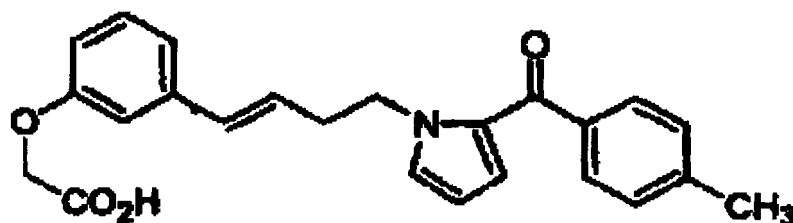


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 31-1 y del compuesto del Ejemplo de referencia 13 en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 6-2.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,18 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,96 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y $1,7$ Hz), 6,91 (d amplio, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,82 (t amplio, 1 H, $J = 2,0$ Hz), 6,72-6,76 (m, 1 H), 6,72 (dd, 1 H, $J = 9,0$ y $1,7$ Hz), 6,32 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,15 (dt, 1 H, $J = 15,8$ y $7,2$ Hz), 6,14 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y $2,5$ Hz), 4,51 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 4,47 (s, 2 H), 2,68-2,73 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 32

Preparación de ácido (3-((1E)-4-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenoxi)acético

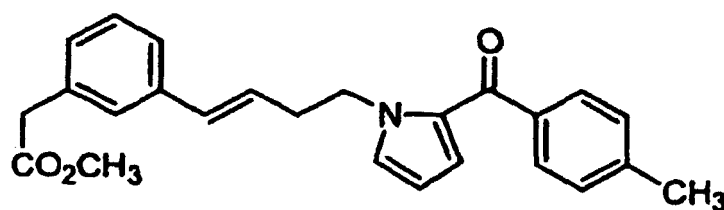


Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 31 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,21 (t, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,97 (dd, 1 H, $J = 2,5$ y $1,6$ Hz), 6,95 (d amplio, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (t amplio, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 8,1$ y $2,2$ Hz), 6,72 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y $1,6$ Hz), 6,33 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,17 (dt, 1 H, $J = 15,8$ y $7,1$ Hz), 6,15 (dd, 1 H, $J = 4,0$ y $2,5$ Hz), 4,62 (s, 2 H), 4,55 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 2,68-2,74 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 33

Preparación de (3-((1E)-4-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenil)acetato de metilo

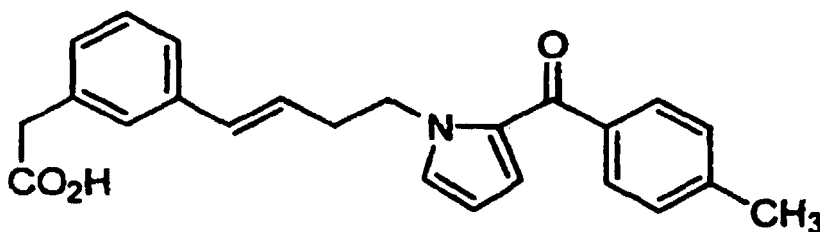


Se preparó ácido (3-((1E)-4-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil}fenil)acético bruto partiendo de ácido 3-bromofenilacético y del compuesto del Ejemplo de referencia 13 del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 6-2. Se esterificó el producto bruto con metanol y cloruro de tionilo, para obtener el compuesto objeto.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18-7,25 (m, 3 H), 7,12 (d amplio, 1 H, J = 7,1 Hz), 6,97 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 6,73 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,37 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,18 (dt, 1 H, J = 15,8 y 7,2 Hz), 6,15 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 4,53 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 3,69 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 2,71 (c amplio, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 34

Preparación de ácido (3-((1E)-4-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]-1-butenil]fenil)acético



Se preparó el compuesto objeto partiendo del compuesto del Ejemplo 33 del mismo modo que en el Ejemplo 1-2.

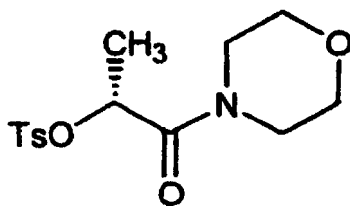
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,22 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,19-7,25 (m, 3 H), 7,13 (d amplio, 1 H, J = 7,0 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 2,5 y 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0 y 1,7 Hz), 6,36 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,18 (dt, 1 H, J = 15,9 y 7,1 Hz), 6,14 (dd, 1 H, J = 4,0 y 2,5 Hz), 4,53 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,61 (s, 2 H), 2,71 (c amplio, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 35

Preparación de (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil]fenoxi)propionato de calcio hidrato

Ejemplo 35-1

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetilo

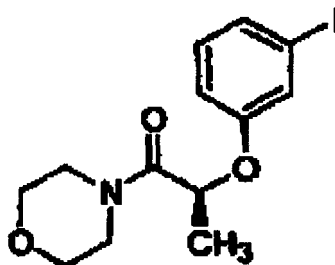


A una mezcla de lactato de D-(+)-metilo (20,8 g, 200 mmol) y morfolina (19,1 ml, 220 mmol) (800 mg, 20,0 mmol) se le añadió gradualmente hidruro de sodio (60% en parafina líquida) con agitación, refrigeración con hielo y una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas con calentamiento. Después de haber enfriado hasta la temperatura ambiente, se sometió la mezcla a azeotropización con tolueno para eliminar el exceso de morfolina. Se secó el residuo a presión reducida, para obtener (2R)-1-morfolin-4-il-1-oxopropan-2-ol (32,1 g).

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en parafina líquida) (8,41 g, 210 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml), se le añadió gota a gota (2R)-1-morfolin-4-il-1-oxopropan-2-ol (32,1 g) en tetrahidrofurano (150 ml) con agitación, refrigeración con hielo y una atmósfera de nitrógeno. Se agitó entonces la mezcla durante 30 minutos a 50°C. Después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (45,8 g, 234 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener el residuo oleoso. Se le añadió éter dietílico y se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto objeto como un sólido blanco (36,1 g, 115 mmol, 58%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 5,27 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,64-3,46 (m, 8 H), 2,46 (s, 3 H), 1,47 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

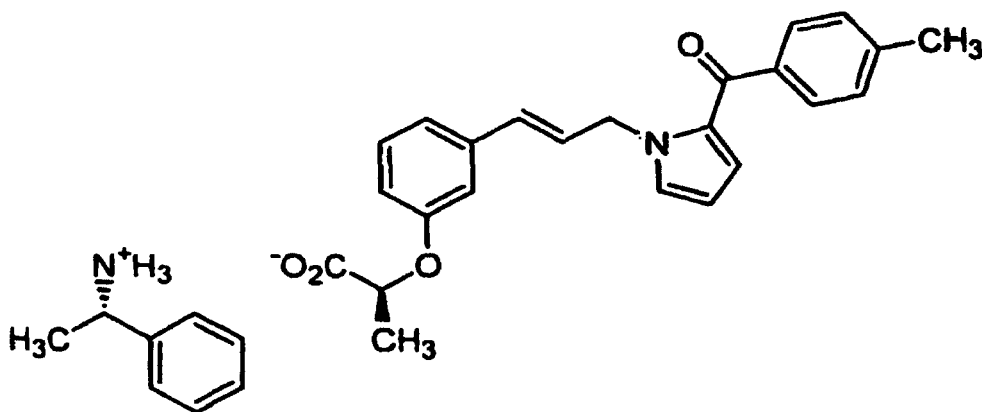
Ejemplo 35-2

Preparación de 4-[(2S)-2-(3-yodofenoxi)propanoil]morfolina

A una solución de m-yodofenol (11,0 g, 50,0 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (10,0 g, 72,4 mmol) y se le añadió luego 4-metilbencenosulfonato de (1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetilo (16,45 g, 52,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 50°C. Después de dejar que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recrystalizó el residuo con acetato de etilo, para obtener el compuesto objeto como un sólido blanco (15,40 g, 42,6 mmol, 85%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,32 (dd, 1 H, J = 1,7 y 7,8 Hz), 7,25 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,4 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 7,8 y 8,1 Hz), 6,87 (dd, 1 H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 4,92 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,67-3,46 (m, 8 H), 1,60 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 35-3

Preparación de sal de (1S)-1-feniletilamina del ácido (2S)-2-(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]-prop-1-enil]fenoxi)propiónico

A una solución de (4-metilfenil)(1-alil-1H-pirrol-1-il)metanona (47,31 g, 210 mmol) en dimetilformamida (650 ml) se le añadieron 4-[(2S)-2-(3-yodofenoxi)propanoil]morfolina (72,29 g, 200 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (33,60 g, 400 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (45,56 g, 200 mmol) y acetato de paladio (2,245 g, 10,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 6 horas a 50-55°C. Después de dejar que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua (1 L) y se extrajo la mezcla con tolueno/acetato de etilo (1/2) dos veces (1 L y 0,5 L). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de hidrógeno sulfato de potasio tres veces y luego agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Tras la adición de carbón, se filtró la capa orgánica con Celite. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener {1-[(2E)-3-(3-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]oxi)fenil]prop-2-enil}-1H-pirrol-2-il}(4-metilfenil)metanona (aproximadamente 100 g). A una solución de {1-[(2E)-3-(3-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]oxi)fenil]prop-2-enil}-1H-pirrol-2-il}(4-metilfenil)metanona (aproximadamente 100 g) en tetrahidrofurano (350 ml) y metanol (350 ml), se le añadió una solución acuosa 2N de hidróxido de litio (500 ml) y se agitó la mezcla durante 5 horas a 70°C. Se concentró la mezcla de reacción, seguido de adición de agua. Se acidificó la mezcla (pH 2-3) con ácido clorhídrico 1N. Se extrajo la solución con tolueno/acetato de etilo (1/2) (1L x 2) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y se secó el residuo, para obtener ácido (2S)-2-(3-[(1E)-3-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil]fenoxi)propiónico (aproximadamente 90 g).

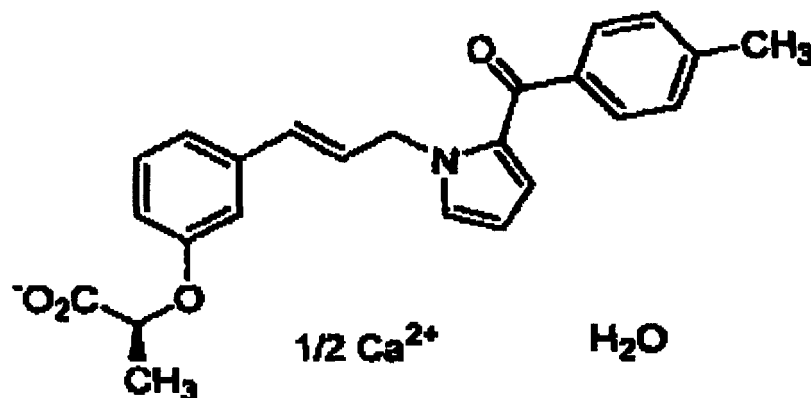
ES 2 309 161 T3

A una solución de ácido (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propiónico (aproximadamente 90 g) en isopropanol (500 ml) se le añadió gota a gota (L)-(-)-1-feniletilamina (9,90 g) en isopropanol (100 ml) a temperatura ambiente con agitación. Después de completarse la adición por goteo, se sembraron cristales de sal de (1S)-1-feniletilamina del ácido (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propiónico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales resultantes por filtración, se lavaron con isopropanol y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (55,71 g, 109 mmol, 54,5%). Se concentró luego el filtrado y se recrystalizó el residuo, para obtener el compuesto objeto (15,12 g, 29,6 mmol, 19,8%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,26-7,20 (m, 7 H), 7,09 (dd, 1 H, J = 7,8 y 8,0 Hz), 6,99 (dd, 1 H, J = 1,7 y 2,5 Hz), 6,88 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 1,6 y 4,0 Hz), 6,65 (dd, 1 H, J = 1,3 y 8,0 Hz), 6,47-6,37 (m, 2 H), 6,17 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,10 (d, 2 H, J = 3,0 Hz), 4,44 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,98 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,40 (s, 3 H), 1,40 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,35 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 35-4

Preparación de (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propionato de calcio hidrato



A una solución de sal (1S)-1-feniletilamina del ácido (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propiónico (5,11 g, 10,0 mmol) en metanol (75 ml) y agua (45 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de calcio dihidrato (809 mg, 5,50 mmol) en agua (30 ml) a 80°C con agitación. Tras completarse la adición por goteo, se agitó la mezcla durante 30 minutos a 90-100°C. Después de dejarla enfriar, se sembraron en ella los cristales a 70-80°C y se agitó la mezcla durante 3 horas con calentamiento a 70-80°C. Cuando aparecieron cristales blancos, se dejó enfriar a la mezcla con agitación. Después de dejar enfriar, se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener el compuesto objeto (3,67 g, 8,61 mmol, 86%).

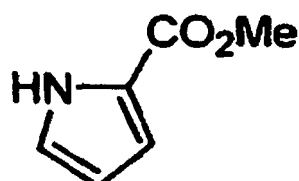
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,34 (dd, 1 H, J = 1,6 y 2,4 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 7,8 y 8,0 Hz), 6,83 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,79 (s, 1 H), 6,69-6,67 (m, 2 H), 6,40 (dt, 1 H, J = 16,0 y 5,4 Hz), 6,35 (d amplio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 2,5 y 4,0 Hz), 5,14 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,31 (c, 1 H, J = 6,7 Hz), 2,39 (s, 3 H), 1,38 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 36

Preparación de ácido (3-((1E)-3-[2-([4-trifluorometil]-bencil)amino]carbonil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)acético

Ejemplo 36-1

Preparación de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



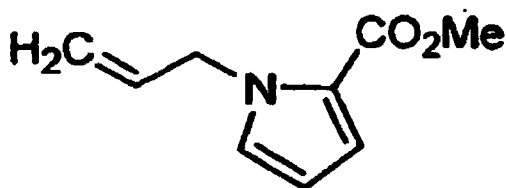
ES 2 309 161 T3

Se agitó una suspensión de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (5,5 g, 49,5 mmol), WSCI-HCl (12,2 g, 63,6 mmol), HOBT (8,4 g, 62,2 mmol), metanol (7,0 g, 218 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,0 g, 24,5 mmol) en dimetilformamida (60 ml) durante 70 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas a 60°C. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/tolueno (1/1). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→3:1), para obtener el compuesto objeto (4,88 g, 79%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s amplio, 1 H), 6,90-6,98 (m, 2 H), 6,25-6,29 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H).

Ejemplo 36-2

Preparación de 1-alil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

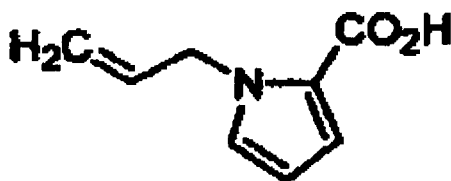


A una solución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,48 g, 35,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron t-butoxido de potasio (4,2 g, 37,4 mmol) y dimetilformamida (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió bromuro de alilo (5,4 g, 44,6 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→3:1), para obtener el compuesto objeto (5,46 g, 92%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,97 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,8 Hz), 6,86 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,8 Hz), 6,16 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,96-6,06 (m, 1 H), 5,12-5,17 (m, 1 H), 4,94-5,01 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H).

Ejemplo 36-3

Preparación de ácido 1-alil-1H-pirrol-2-carboxílico



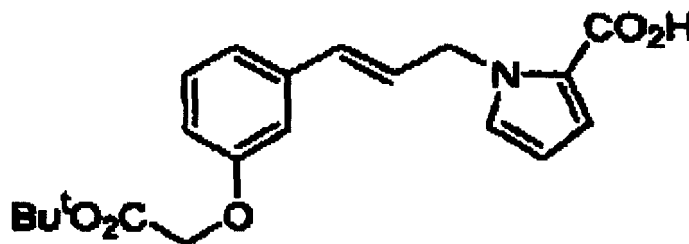
Se agitó una mezcla de 1-alil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,52 g, 27,4 mmol), tetrahidrofurano (30 ml), metanol (30 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de litio durante 3 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a 60°C. Se le añadió hidróxido de litio adicional (0,5 g) y se agitó la mezcla durante 5 horas a 60°C. Se eliminaron el metanol y el tetrahidrofurano a presión reducida y se acidificó el residuo con ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto (4,24 g, 100%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,11 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,8 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,8 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 6,00 (ddt, 1 H, J = 17,0, 10,3, 5,2 Hz), 5,16 (ddd, 1 H, J = 10,3, 2,6, 1,3 Hz), 4,93-5,03 (m, 3 H).

ES 2 309 161 T3

Ejemplo 36-4

Preparación de ácido 1-{(2E)-3-[3-(2-t-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]prop-2-enil}-1H-pirrol-2-carboxílico

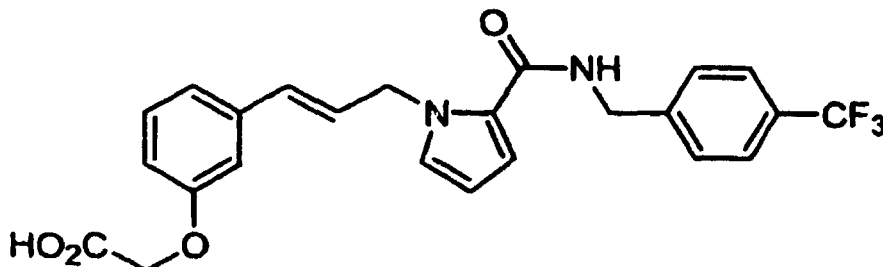


Se agitó una mezcla de (3-yodofenoxi)acetato de t-butilo (2,4 g, 7,18 mmol), ácido 1-alil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 6,62 mmol), acetato de paladio (75 mg, 0,33 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (1,5 g, 17,9 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (1,6 g, 7,02 mmol) en dimetilformamida (30 ml) durante 2 horas a 60°C. Se añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se lavó la mezcla con éter dietílico. Se acidificó la capa acuosa con una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto (2,1 g, 89%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,18 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,95-6,99 (m, 2 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 6,78 (dd amplio, 1 H, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,37 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,32 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,8 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,3 Hz), 5,11 (d amplio, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,50 (s, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Ejemplo 36-5

Preparación de ácido (3-{(1E)-3-[2-({[4-trifluorometil]-bencil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)acético



Se agitó una suspensión de ácido 1-{(2E)-3-[3-(2-t-butoxi-2-oxoetoxi)fenil]prop-2-enil}-1H-pirrol-2-carboxílico (315 mg, 0,88 mmol), 4-(trifluorometil)bencilamina (260 mg, 1,48 mmol), WSCI·HCl (190 mg, 0,99 mmol) y HOBt (130 mg, 0,99 mmol) en dimetilformamida (5 ml) durante 65 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2), para obtener (3-{(1E)-3-[2-({[4-trifluorometil]bencil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)acetato de t-butilo (137 mg, 30%).

Se agitó una mezcla del (3-{(1E)-3-[2-({[4-trifluorometil]bencil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)acetato de t-butilo así obtenido (137 mg, 30%), tetrahydrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico diluido y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto (120 mg, rendimiento 100%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,01 (d amplio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,90-6,93 (m, 1 H), 6,87-6,89 (m, 1 H), 6,81 (dd amplio, 1 H, J = 8,0, 2,5 Hz), 6,62 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,39 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,6 Hz), 6,35 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,25 (s amplio, 1 H), 6,16 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,17 (d amplio, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,65 (s, 2 H), 4,62 (d amplio, 2 H, J = 5,8 Hz).

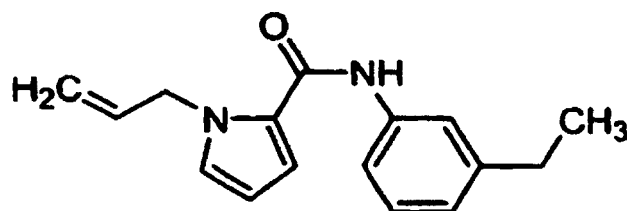
Ejemplo 37

Preparación de ácido (2S)-2-{3-[(1E)-3-(2-{[3-etilfenil]-amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi}propanoico

Se preparó el compuesto objeto del mismo modo que en el Ejemplo 36.

Ejemplo 37-1

Preparación de 1-alil-N-(3-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

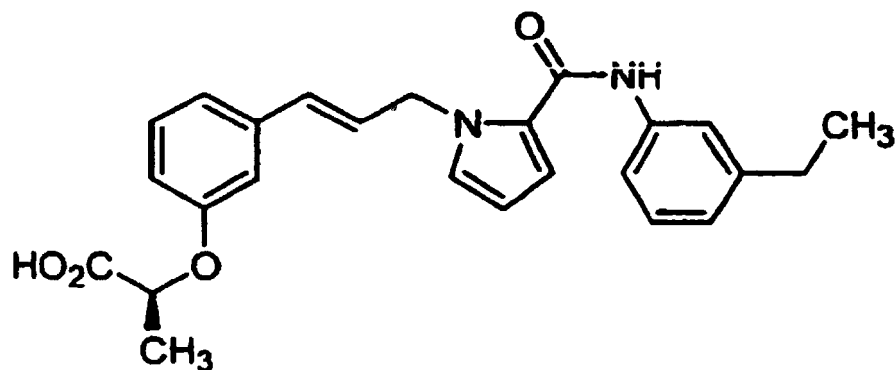


Se agitó una mezcla de ácido 1-alil-1H-pirrol-2-carboxílico (270 mg, 1,79 mmol), metilanilina (0,43 g, 2,48 mmol), BOPCl (500 mg, 1,96 mmol) y trietilamina (210 mg, 2,08 mmol) en diclorometano (3 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→3:1), para obtener el compuesto objeto (229 mg, 50%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,56 (s amplio, 1 H), 7,42 (s amplio, 1 H), 7,35 (d amplio, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (t, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,96 (d amplio, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,85 (dd, 1 H, $J = 2,6$, 1,6 Hz), 6,70 (dd, 1 H, $J = 3,9$, 1,6 Hz), 6,18 (dd, 1 H, $J = 3,9$, 2,6 Hz), 6,01-6,11 (m, 1 H), 5,13-5,18 (m, 1 H), 4,99-5,05 (m, 3 H), 2,65 (c, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 1,25 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 37-2

Preparación de ácido (2S)-2-{3-[(1E)-3-(2-{[(3-etilfenil)amino]carbonil)-1H-pirrol-1-il}prop-1-enil}fenoxi}propanoico



Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetilo (310 mg, 0,858 mmol), 1-alil-N-(3-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (210 mg, 0,826 mmol), acetato de paladio (10 mg, 0,045 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (140 mg, 1,66 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (190 mg, 0,834 mmol) en dimetilformamida (5 ml) durante 3 horas a 50°C. Se añadió una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/tolueno (2/1). Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→3:1), para obtener N-(3-etilfenil)-1-[(2E)-3-(3-{[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]oxi}fenil)prop-2-enil]-1H-pirrol-2-carboxamida (349 mg, 83%).

Se agitó una mezcla de N-(3-etilfenil)-1-[(2E)-3-(3-{[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]oxi}fenil)prop-2-enil]-1H-pirrol-2-carboxamida (348 mg, 0,714 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (4 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de litio (6 ml) durante 6 horas a 50°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se lavó con éter

ES 2 309 161 T3

dietílico. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente, para obtener el compuesto objeto (264 mg, 88%).

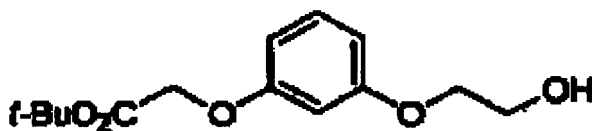
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,60 (s amplio, 1 H), 7,41 (s amplio, 1 H), 7,35 (d amplio, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,25 (t amplio, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (t amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,99 (d amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,96 (d amplio, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,89-6,91 (m, 2 H), 6,77 (dd amplio, 1 H, J = 7,9, 2,1 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,4 Hz), 6,38 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,12-5,20 (m, 2 H), 4,78 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,65 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,24 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 38

Preparación de ácido (3-{2-[2-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]etoxi}fenoxi)acético

Ejemplo 38-1

Preparación de [3-(2-hidroxietoxi)fenoxi]acetato de t-butilo



A una solución de 3-acetoxifenol (3,04 g, 20 mmol) en dimetilformamida se le añadieron carbonato de calcio (2,76 g, 20 mmol) y bromoacetato de etilo (2,2 ml, 20 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener [3-(acetiloxi)fenoxi]acetato de etilo (3,30 g, 69%).

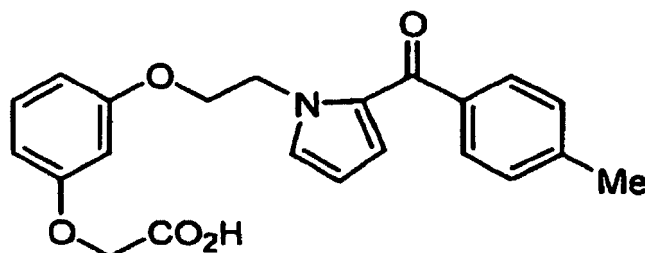
A una solución de hidruro de litio y aluminio (455 mg, 12 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota [3-(acetiloxi)fenoxi]acetato de etilo (1,19 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, ácido clorhídrico al 10%, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener 3-(2-hidroxietoxi)fenol (864 mg, cuantitativamente).

A una solución de 3-(2-hidroxietoxi)fenol (864 mg, 5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (967 mg, 7 mmol) y bromoacetato de t-butilo (0,89 ml, 6 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), para obtener el compuesto objeto (3,30 g, 69%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,18 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,56 (dd, 1 H, J = 8,1 Hz, 1,7 Hz), 6,46-6,52 (m, 2 H), 4,49 (s, 2H), 4,06 (t, 2 H, J = 4,5 Hz), 3,92-3,97 (m, 2 H), 2,04 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 38-2

Preparación de ácido (3-{2-[2-[(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-1-il]etoxi}fenoxi)acético



ES 2 309 161 T3

A una solución de [3-(2-hidroxietoxi)fenoxi]-acetato de t-butilo (268 mg, 1 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió gota a gota a 0°C cloruro de metanosulfonilo (0,093 ml, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C. Se detuvo la reacción con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio, para obtener una mezcla de compuestos mesilados.

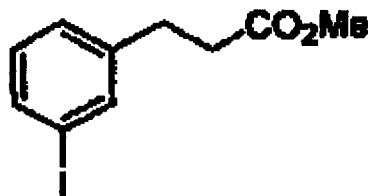
A una solución del compuesto (222 mg, 1,2 mmol) del Ejemplo de referencia 1-2 en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (135 mg, 1,2 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se le añadió la mezcla de compuestos mesilados preparada anteriormente en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a 0°C. Se detuvo la reacción con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener un compuesto copulante.

Se disolvió el compuesto copulante en una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (1 ml) y metanol (4 ml) y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con hexano y se acidificó la capa acuosa con una solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio. Se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida. Se secó el residuo a presión reducida, para obtener el compuesto objeto (56 mg, 15%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,16 (t, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 2,4 Hz, 1,9 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0 Hz, 1,7 Hz), 6,48-6,56 (m, 3 H), 6,17 (dd, 1 H, J = 4,0 Hz, 2,5 Hz), 4,76 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 4,63 (s, 2 H), 4,34 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 14

Preparación de 3-(3-yodofenil)propionato de metilo



Se agitó ácido m-nitrocínámico (10,5 g, 54,4 mmol) durante 2 horas en presencia de paladio 10%-carbono (6,0 g) en metanol bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, para obtener una mezcla de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico (9,8 g).

Se disolvió gradualmente nitrito de sodio (4,0 g, 58,0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado enfriando con hielo. Se añadió a la solución una suspensión de la mezcla de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico (9,8 g) en ácido acético (30 ml)-ácido sulfúrico concentrado (10 ml) enfriando con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 0°C. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una solución de yoduro de potasio (12,0 g, 72,3 mmol) en agua (100 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 40°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con tolueno:acetato de etilo (2:1). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener una mezcla de ácido 3-(3-yodofenil)propiónico (12,0 g).

A una solución de la mezcla de ácido 3-(3-yodofenil)propiónico (12,0 g) en metanol (200 ml) se le añadió cloruro de tionilo (11,0 g, 92,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 40°C. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo la mezcla con tolueno:acetato de etilo (1:1). Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente a presión reducida y se separó el residuo y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→4:1), para obtener el compuesto objeto (9,66 g, 61%: total de 3 etapas).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,18 (d amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,02 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 3,68 (s, 3 H), 2,89 (t, 2 H, J = 7,8 Hz), 2,61 (t, 2 H, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de referencia 15

Preparación de 2-(3-yodobencil)butirato de metilo

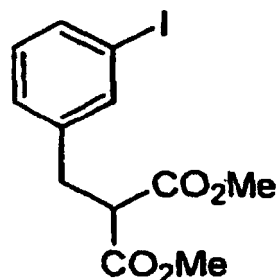
5 Ejemplo de referencia 15-1

Preparación de (3-yodobencil)malonato de dimetilo

10

15

20



25

A una solución de alcohol m-yodobencílico (5,0 g, 21,4 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió cloruro de tionilo (5,5 g, 46,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 60°C. Se añadió cloruro de tionilo adicional (3,5 g, 29,4 mmol) y se agitó después la mezcla durante 2 horas a 90°C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, para obtener una mezcla de cloruro de m-yodobencilo.

30

A una solución de malonato de dimetilo (2,3 g, 17,4 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió metóxido de sodio/metanol (28%, 3,3 g, 17,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 60°C. Se añadió la mezcla de cloruro de m-yodobencilo en tetrahidrofurano (50 ml) a 60°C y se agitó la mezcla durante 2 horas a 60°C y durante 90 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente y se diluyó el residuo con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1→2:1), para obtener el compuesto objeto (0,98 g, 16%).

35

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,17 (d amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,02 (t amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 3,71 (s, 6 H), 3,63 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 3,15 (d, 2 H, J = 7,8 Hz).

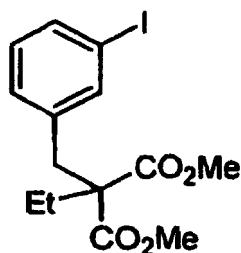
40

Ejemplo de referencia 15-2

Preparación de etil(3-yodobencil)malonato de dimetilo

45

50



55

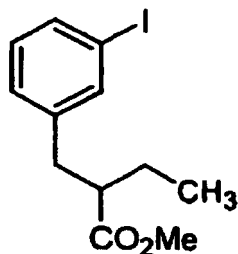
60

A una solución de diisopropilamina (0,42 g, 4,15 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió n-butilitio en hexano (1,56M, 2,2 ml, 3,43 mmol) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 0°C. Se añadió (3-yodobencil)malonato de dimetilo (0,98 g, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) enfriando con hielo y se agitó la mezcla durante 10 minutos a 0°C. Se añadió yoduro de etilo (0,70 g, 4,49 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 60°C. Se añadió yoduro de etilo adicional (0,60 g, 3,85 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 60°C. Se detuvo la reacción con una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:1), para obtener el compuesto objeto (0,78 g, 73%).

65

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,56 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,43 (t, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,04 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,4 Hz), 6,99 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 3,72 (s, 6 H), 3,16 (s, 2 H), 1,83 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 0,91 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

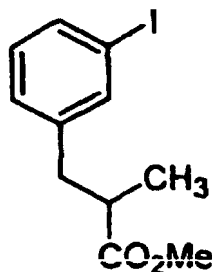
Ejemplo de referencia 15-3

Preparación de 2-(3-yodobencil)butirato de metilo

Se agitó una solución de etil(3-yodobencil)-malonato de dimetilo (0,77 g, 2,05 mmol), cloruro de sodio (0,33 g, 5,65 mmol) y agua (40 mg, 2,22 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) durante 6 horas a 170°C. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo/tolueno (2/1). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 → 3:1), para obtener el compuesto objeto (0,47 g, 74%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,12 (d amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,00 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 3,62 (s, 3 H), 2,87 (dd, 1 H, J = 13,6, 6,5 Hz), 2,68 (dd, 1 H, J = 13,6, 8,5 Hz), 2,52-2,61 (m, 1 H), 1,60-1,71 (m, 1 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 0,91 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).

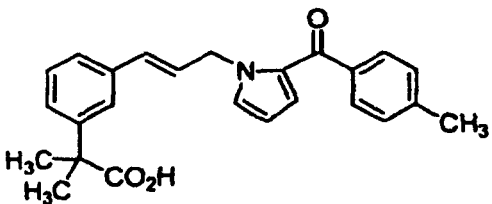
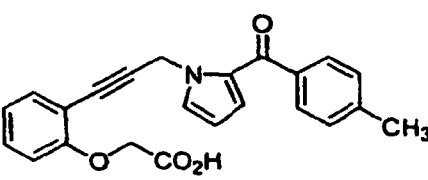
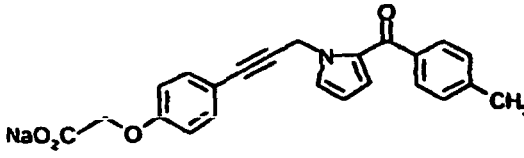
Ejemplo de referencia 16

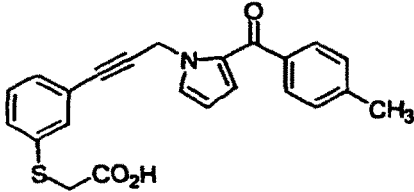
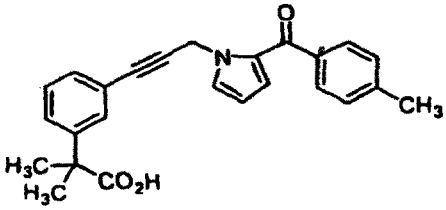
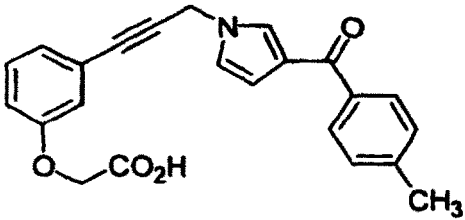
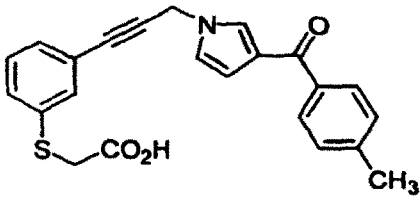
Preparación de 3-(3-yodofenil)-2-metilpropionato de metilo

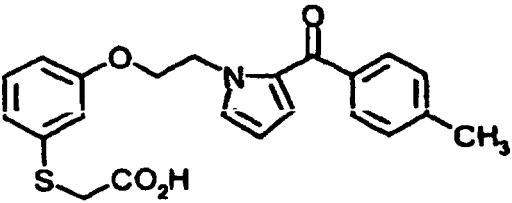
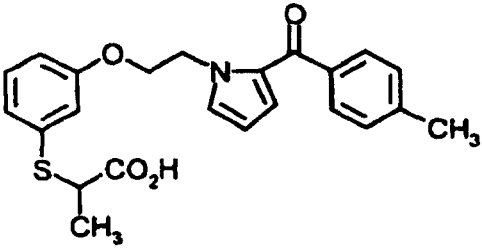
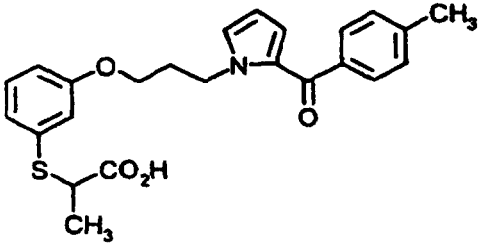
Se preparó el compuesto objeto del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 16.

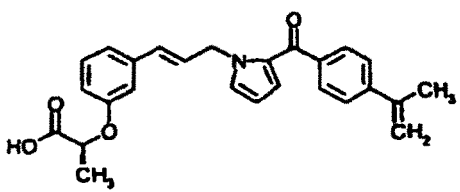
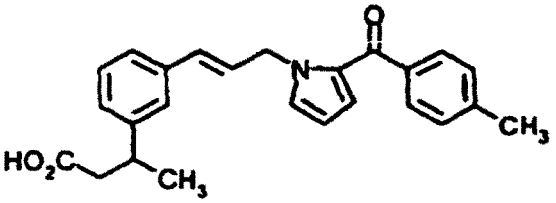
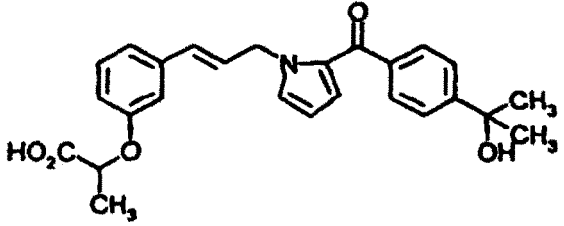
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,12 (d amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,01 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 3,65 (s, 3 H), 2,96 (dd, 1 H, J = 13,4, 7,0 Hz), 2,65-2,77 (m, 1 H), 2,68 (dd, 1 H, J = 13,4, 7,6 Hz), 1,15 (d, 3 H, J = 6,9 Hz).

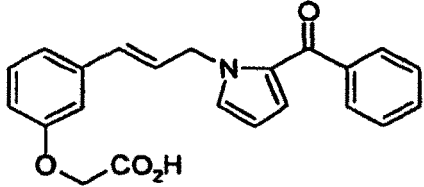
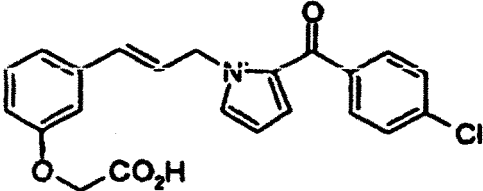
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 39-201 fueron preparados según los métodos de los ejemplos antes mencionados.

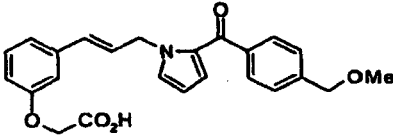
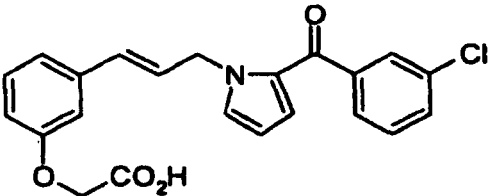
Ej. N°	Estructura	RMN
39		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 7,35 (d, 1 H, J = 1. 2 Hz), 7,23 - 7,29 (m, 5 H), 7,05 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,42 - 6,50 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H).
40		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,42 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,38 (dd, 1 H, J = 2,4, 1. 8 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 3 H), 7,00 - 6,96 (m, 1 H), 6,83 - 6,79 (m, 2 H), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,49 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
41		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,48 (t, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,77 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,70 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,46 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 2,40 (s, 3H).

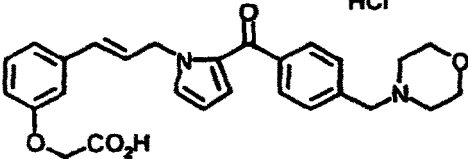
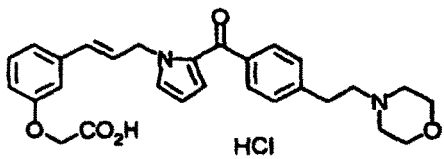
42		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,48 (t, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,38 - 7,24 (m, 6 H), 6,79 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,51 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,20 - 2,70 (amplio, 1 H), 2,43 (s, 3 H).
43		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,43 - 7,17 (m, 6 H), 6,80 - 6,78 (m, 1 H), 6,25 - 6,22 (m, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H).
44		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (t, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,22 - 7,28 (m, 3 H), 7,10 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,90 - 6,99 (m, 2 H), 6,84 - 6,86 (m, 1 H), 6,72 (dd, 1 H, J = 2,9 Hz, 1,7 Hz), 4,93 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
45		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,78 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,55 - 7,56 (m, 2 H), 7,26 - 7,52 (m, 4 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 6,79 - 6,83 (m, 1 H), 6,68 (dd, 1 H, J = 2,8, 1,7 Hz), 4,93 (s, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 2,45 (s, 3H).

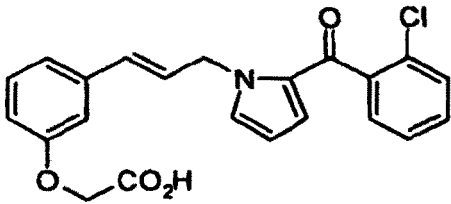
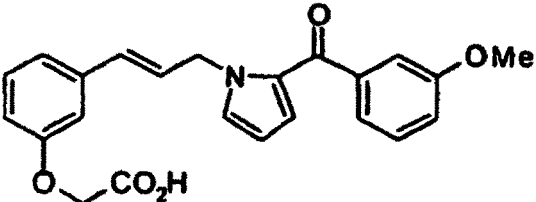
46		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,99 - 6,95 (m, 2 H), 6,80 - 6,72 (m, 2 H), 6,20 - 6,16 (m, 1 H), 4,75 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 4,37 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 3,65 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).
47		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,06 - 7,00 (m, 2 H), 6,79 - 6,77 (m, 2 H), 6,18 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 4,76 (t, 2 H, J = 5,1 Hz), 4,36 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,79 (c, 1 H, J = 7,1 Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H, J = 7,1 Hz).
48		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,27 - 7,15 (m, 3 H), 7,06 - 7,01 (m, 2 H), 6,96 (t, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,82 - 6,79 (m, 1 H), 6,75 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,14 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 4,57 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,96 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,79 (c, 1 H, J = 7,1 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,34 - 2,27 (m, 2 H), 1,49 (d, 3 H, J = 7,2 Hz).

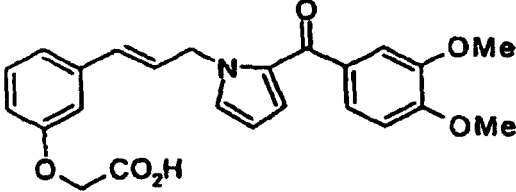
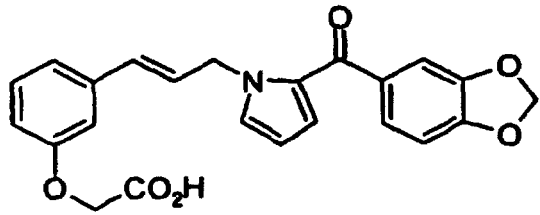
49		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,78 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,06 - 7,04 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,92 (t, 1 H, J = 2,2 Hz), 6,81 - 6,75 (m, 2 H), 6,45 - 6,42 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,48 (s, 1 H), 5,20 - 5,17 (m, 3 H), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,19 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
50		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,71 (amplio, 1 H), 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,18 (m, 5 H), 7,09 - 7,04 (m, 2 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,8 Hz), 6,52 - 6,40 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,27 - 3,19 (m, 1 H), 2,64 (dd, 1 H, J = 15,6, 6,6 Hz), 2,54 (dd, 1 H, J = 15,6, 8,3 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,28 (d, 3 H, J = 7,0 Hz).
51		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,78 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,20 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,05 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,01 - 6,98 (m, 1 H), 6,89 - 6,85 (m, 2 H), 6,79 - 6,76 (m, 2 H), 6,42 - 6,40 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 3,9 Hz), 4,78 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 - 1,58 (m, 9 H).

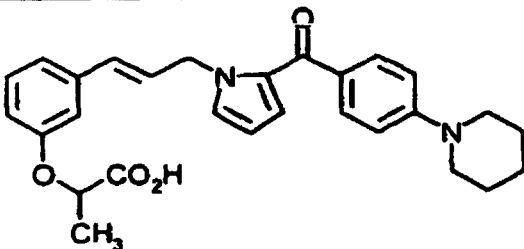
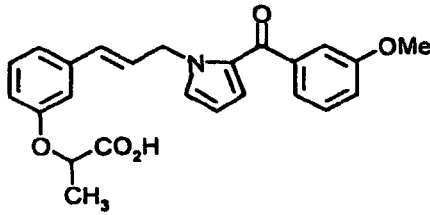
52		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz), 7,53 (dd, 1 H, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,45 (dd, 2 H, $J = 7,9, 7,4$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 7,07 - 7,06 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,47 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,8, 4,4$ Hz), 6,23 - 6,21 (m, 1 H), 5,21 (d, 2 H, $J = 4,4$ Hz), 4,65 (s, 2 H).
53		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 7,42 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 8,1, 7,8$ Hz), 7,08 - 7,07 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,79 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,76 - 6,74 (m, 1 H), 6. 45 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 6,39 (dt, 1 H, $J = 15,7, 4,6$ Hz), 6,23 - 6,22 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,65 (s, 2 H).

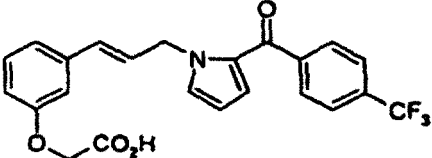
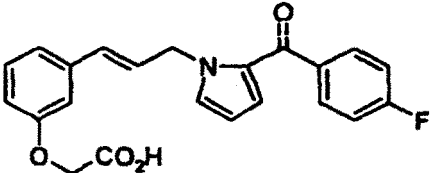
54		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,42 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 8,1$, 7,8 Hz), 7,06 - 7,05 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,89 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,9$, 4,4 Hz), 6,22 - 6,21 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,4$ Hz), 4,65 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,43 (s, 3 H).
55		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,77 (dd, 1 H, $J = 1,8$, 1,8 Hz), 7,67 (ddd, 1 H, $J = 7,7$, 1,8, 1,3 Hz), 7,50 (ddd, 1 H, $J = 7,9$, 1,8, 1,3 Hz), 7,38 (dd, 1 H, $J = 7,9$, 7,7 Hz), 7,23 (dd, 1 H, $J = 8,1$, 7,8 Hz), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,46 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,41 (dt, 1 H, $J = 15,9$, 4,7 Hz), 6,24 - 6,22 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 4,66 (s, 2 H).

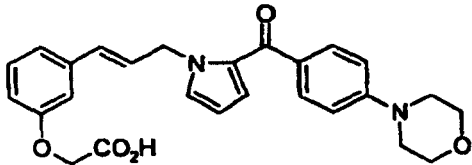
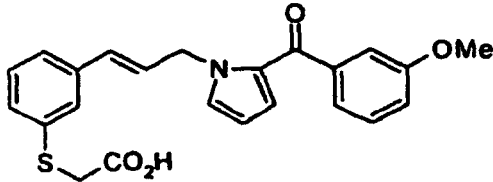
56	 Chemical structure of compound 56, shown as a hydrochloride salt (HCl). The structure features a 4-(benzyloxymethyl)phenyl group connected via a trans-vinyl bridge to a pyrrole ring. The pyrrole ring is substituted with a 4-(benzyl(morpholino)methyl)benzoyl group.	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 7,91 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,34 (m, 1 H), 7,24 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,96 (s, 1 H), 6,83 - 6,82 (m, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,49 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,6 Hz), 6,44 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,32 - 6,31 (m, 1 H), 5,26 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,73 (s, 2 H), 4,20 - 4,09 (m, 2 H), 3,84 - 3,80 (m, 4 H), 3,45 - 3,43 (m, 2 H), 3,34 - 3,30 (m, 2 H).
57	 Chemical structure of compound 57, shown as a hydrochloride salt (HCl). The structure features a 4-(benzyloxymethyl)phenyl group connected via a trans-vinyl bridge to a pyrrole ring. The pyrrole ring is substituted with a 4-(benzyl(morpholino)methyl)benzoyl group.	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 7,80 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,29 (m, 1 H), 7,23 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,7 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,95 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,80 - 6,78 (m, 1 H), 6,47 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,7 Hz), 6,42 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,30 - 6,29 (m, 1 H), 5,23 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 4,72 (s, 2 H), 4,20 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,80 (m, 4 H), 3,69 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 2 H), 3,25 - 3,23 (m, 2 H).

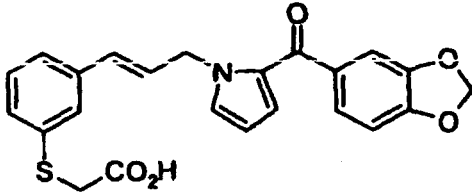
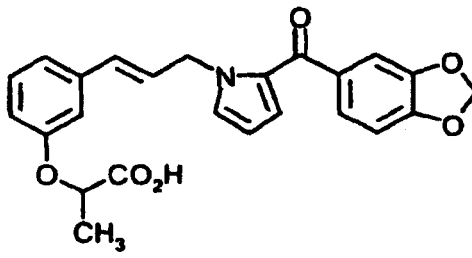
58		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,34 (m, 4 H), 7,14 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,8 Hz), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 6,93 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,84 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,45 - 6,44 (m, 1 H), 6,37 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,32 (dt, 1 H, J = 15,9, 3,9 Hz), 6,10 - 6,08 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, J =3,9Hz), 4,56 (s, 2 H).
59		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,39 (ddd, 1 H, J = 7,6, 1,6, 1,4 Hz), 7,35 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,6 Hz), 7,33 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,7 Hz), 7,08 (ddd, 1 H, J = 7,8, 1,6, 1,4 Hz), 7,07 - 7,06 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,82 - 6,81 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,46 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,3 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,63 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

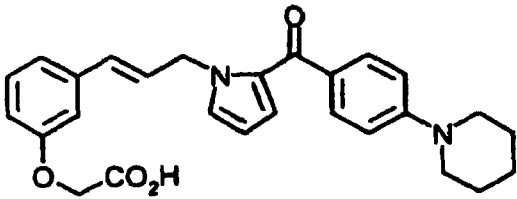
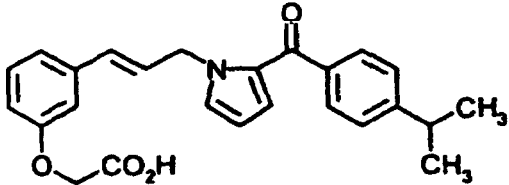
60		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,48 (dd, 1 H, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,42 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,88 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 6,80 - 6,79 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,44 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,8, 5,4 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,14 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,61 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H).
61		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,43 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,19 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,7 Hz), 7,03 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,84 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,77 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,76 - 6,75 (m, 1 H), 6,43 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,2 Hz), 6,21 - 6,19 (m, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 5,14 (d, 2 H, J = 4,2 Hz), 4,62 (s, 2 H).

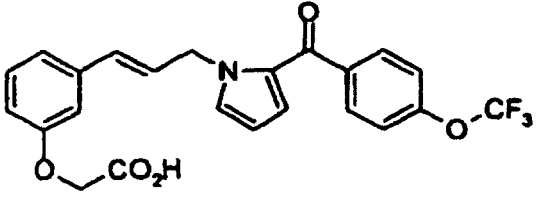
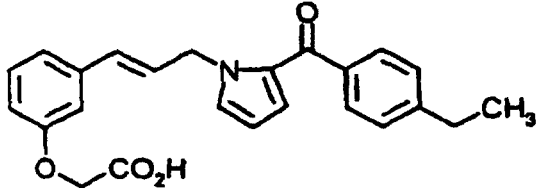
62		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,81 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz), 7,19 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 6,99 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 6,90 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz), 6,87 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,77 - 6,75 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,40 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,2$ Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,13 (d, 2 H, $J = 4,2$ Hz), 4,78 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 3,36 - 3,33 (m, 4 H), 1,70 - 1,65 (m, 6 H), 1,63 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).
63		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,39 (ddd, 1 H, $J = 7,6, 1,6, 1,4$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 7,8, 7,6$ Hz), 7,33 (dd, 1 H, $J = 1,6, 1,6$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,8$ Hz), 7,08 (ddd, 1 H, $J = 7,8, 1,6, 1,4$ Hz), 7,06 - 7,05 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,81 - 6,79 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,40 (dt, 1 H, $J = 15,8, 4,6$ Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 3,86 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

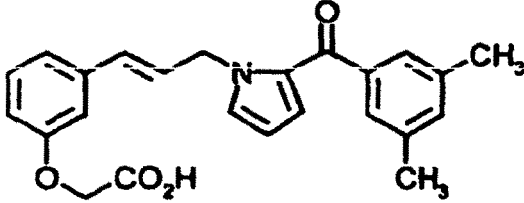
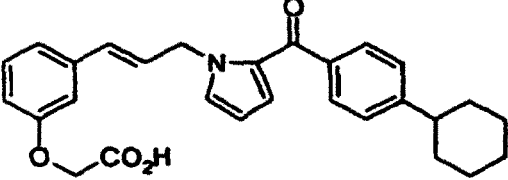
64		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,88 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (d, 2 H, $J = 7,8, 8,0$ Hz), 7,11 - 7,10 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,75 - 6,74 (m, 1 H), 6,47 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,41 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,7$ Hz), 6,25 - 6,23 (m, 1 H), 5,21 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 4,66 (s, 2 H).
65		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,83 (dd, 2 H, $J = 8,8, 5,5$ Hz), 7,20 (dd, 1 H, $J = 8,2, 7,7$ Hz), 7,12 (dd, 2 H, $J = 8,8, 8,7$ Hz), 7,07 - 7,06 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 6,76 - 6,74 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,39 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,5$ Hz), 6,23 - 6,21 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 4,63 (s, 2 H).

66		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,83 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,01 - 7,00 (m, 1 H), 6,91 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 6,89 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,7 Hz), 5,22 - 5,20 (m, 1 H), 5,16 (d, 2H, J = 4,7 Hz), 4,64 (s, 2 H), 3,87 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 3,30 (t, 4 H, J = 4,8 Hz).
67		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,41 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,35 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,6 Hz), 7,34 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 7,26 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,3 Hz), 7,23 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,08 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,07 - 7,05 (m, 1 H), 6,82 - 6,80 (m, 1 H), 6,46 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,42 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,22 - 6,21 (m, 1H), 5,19 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 3,85 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H).

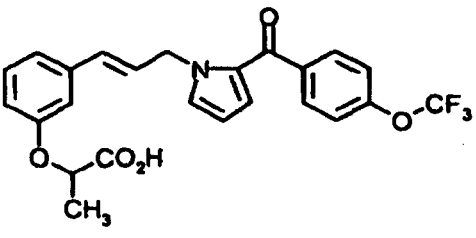
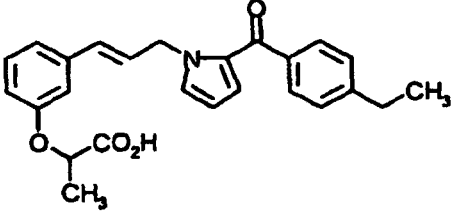
68		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,41 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,38 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,26 - 7,18 (m, 3 H), 7,02 - 7,00 (m, 1 H), 6,83 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,76 - 6,74 (m, 1 H), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,4 Hz), 6,36 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,20 - 6,18 (m, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 5,13 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,63 (s, 2 H).
69		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,43 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,19 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,03 - 7,02 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,77 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,76 - 6,74 (m, 1 H), 6,42 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 5,15 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,77 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

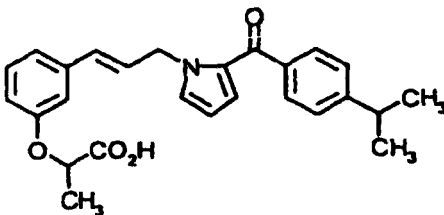
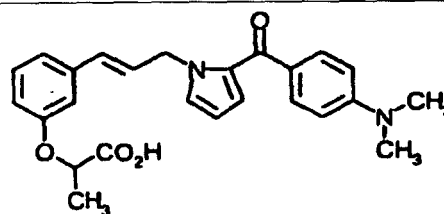
70		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,9 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 6,92 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 6,87 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,1 Hz), 6,21 - 6,19 (m, 1 H), 5,14 (d, 2 H, J = 4,1 Hz), 4,63 (s, 2 H), 3,36 - 3,33 (m, 4 H), 1,70 - 1,64 (m, 6 H).
71		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,06 - 7,04 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,81 - 6,79 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,7 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,18 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 4,65 (s, 2 H), 2,97 (sept, 1 H, J = 6,9 Hz), 1,28 (d, 6 H, J = 6,9 Hz).

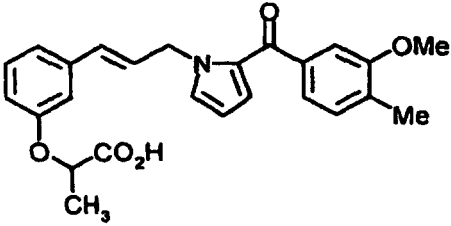
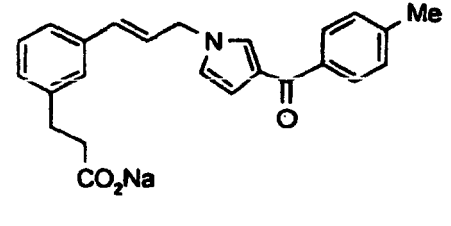
72		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,85 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,46 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,8, 4,6 Hz), 6,24 - 6,22 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,65 (s, 2 H).
73		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,78 - 6,77 (m, 1 H), 6,46 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H); 5,19 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,65 (s, 2 H), 2,72 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,27 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

74		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,41 (s, 2 H), 7,22 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,8$ Hz), 7,17 (s, 1 H), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,78 - 6,77 (m; 1 H), 6,47 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,41 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,7$ Hz), 6,22 - 6,22 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 4,66 (s, 2 H), 2,37 (s, 6 H).
75		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,05 - 7,03 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,81 - 6,80 (m, 1 H), 6,79 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,8, 4,6$ Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,66 (s, 2 H), 2,57 - 2,56 (m, 1 H), 1,91 - 1,75 (m, 4 H), 1,47 - 1,25 (m, 6 H).

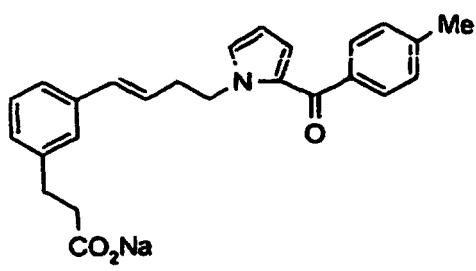
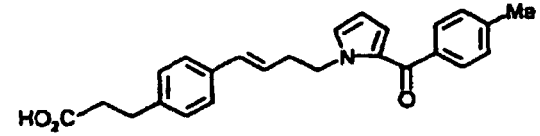
76		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,90 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,64 (d, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 7,48 (dd, 2 H, $J = 7,3$, 7,2 Hz), 7,39 (t, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,1$, 7,8 Hz), 7,07 - 7,06 (m, 1H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,85 - 6,83 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,47 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,7$, 4,5 Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 1,65 (d, 3 H, $J = 6,9$ Hz).
77		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,03 (dd, 1 H, $J = 1,5$, 1,5 Hz), 7,78 (ddd, 1 H, $J = 7,7$, 1,5, 1,1 Hz), 7,76 (ddd, 1 H, $J = 7,7$, 1,5, 1,1 Hz), 7,62 (d, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 7,52 (dd, 1 H, $J = 7,7$, 7,7 Hz), 7,45 (dd, 2 H, $J = 7,3$, 7,1 Hz), 7,37 (d, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,1$, 7,8 Hz), 7,07 - 7,06 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,83 - 6,82 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,9$, 4,6 Hz), 6,23 - 6,22 (m, 1 H), 5,22 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

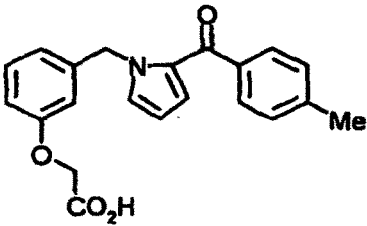
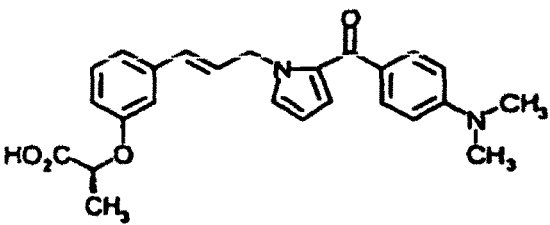
78		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,85 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,8 Hz), 7,08 - 7,07 (m, 1, H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,8, 4,7 Hz), 6,23 - 6,22 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,9 Hz), 1,66 (d, 3 H, J=6,9Hz).
79		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,79 - 6,77 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,3 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,72 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,28 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

80		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,4 Hz), 7,05 - 7,03 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,80 - 6,78 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 16,1, 4,3 Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,97 (sept, 1 H, J = 6,9 Hz), 1,65 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,28 (d, 6 H, J = 6,9 Hz).
81		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,84 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,9 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,76 - 6,75 (m, 1 H), 6,68 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,2 Hz), 6,20 - 6,18 (m, 1 H), 5,14 (d, 2 H, J = 4,2 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,05 (s, 6 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

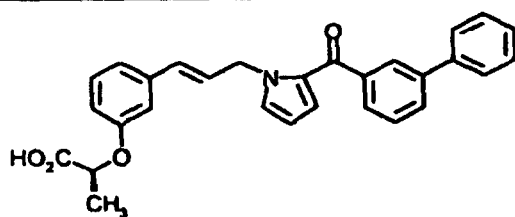
82		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,33 (dd, 1H, J=7,5, 1,5 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,81 - 6,80 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,4 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,87 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
83		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (t ampio, 1 H, J = 1.8 Hz), 7,21 - 7,28 (m, 5 H), 7,13 (d ampio, 1 H, J = 7,0 Hz), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,51 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,31 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,2 Hz), 4,68 (d ampio, 2 H, J = 6,2 Hz), 2,95 (t ampio, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,68 (t ampio, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,42 (s, 3H).

104

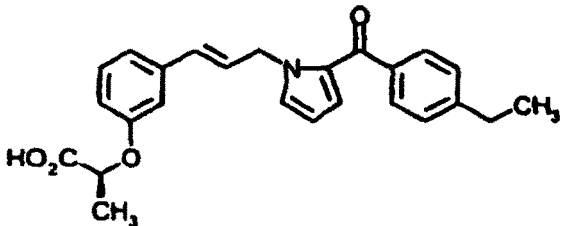
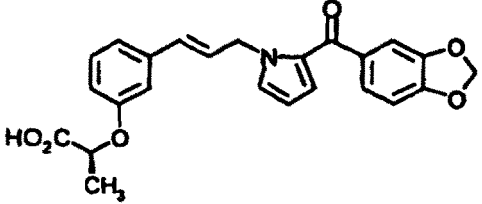
86		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 2 H), 7,05 (d ampio, 2 H, J = 7,5 Hz), 6,97 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,35 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,17 (dt, 1 H, J = 15,9, 7,2 Hz), 6,15 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 4,54 (t ampio, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,91 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,67 - 2,74 (m, 2 H), 2,65 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,42 (s, 3 H).
87		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,12 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,35 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,15 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 6,14 (dt, 1 H, J = 15,8, 7,3 Hz), 4,53 (t ampio, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,92 (t ampio, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,66 - 2,74 (m, 2 H), 2,67 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,42 (s, 3 H).

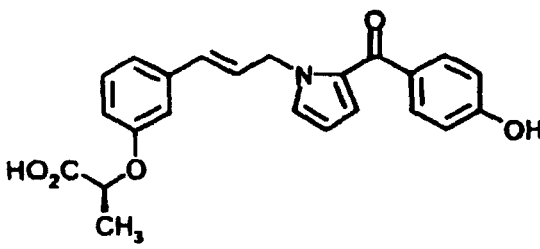
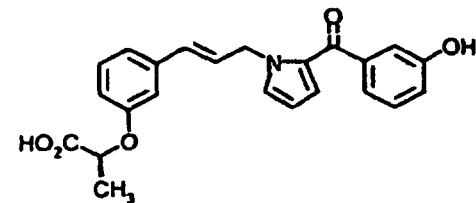
88		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 6,83 (d ampio, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,78 - 6,81 (m, 1 H), 6,78 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 6,73 - 6,75 (ampio, 1 H), 6,22 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,62 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H).
89		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,85 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 6,99 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,76 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,76 - 6,75 (m, 1 H), 6,69 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,40 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,2$ Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,14 (d, 2 H, $J = 4,2$ Hz), 4,79 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 3,06 (s, 6 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

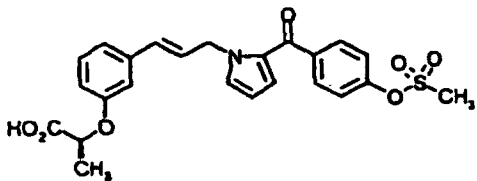
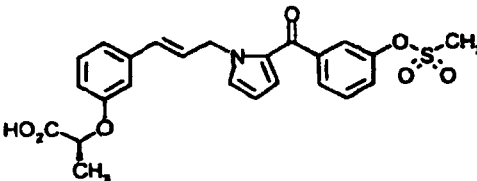
90

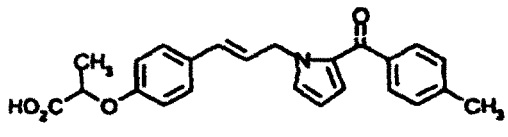
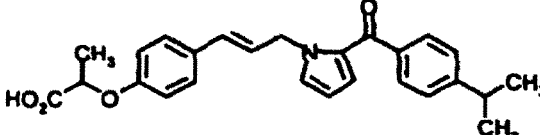


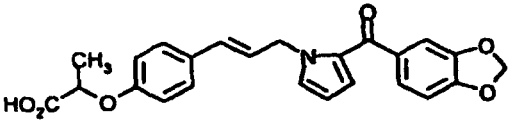
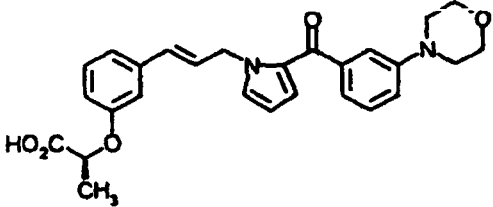
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,03 (dd, 1 H, $J = 1,5, 1,5$ Hz), 7,78 (ddd, 1 H, $J = 7,7, 1,5, 1,1$ Hz), 7,76 (ddd, 1 H, $J = 7,7, 1,5, 1,1$ Hz), 7,62 (d, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 7,52 (dd, 1 H, $J = 7,7, 7,7$ Hz), 7,45 (dd, 2 H, $J = 7,3, 7,1$ Hz), 7,37 (d, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,1, 7,8$ Hz), 7,07 - 7,05 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,83 - 6,82 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,6$ Hz), 6,23 - 6,21 (m, 1 H), 5,22 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

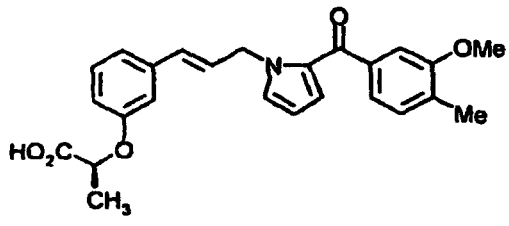
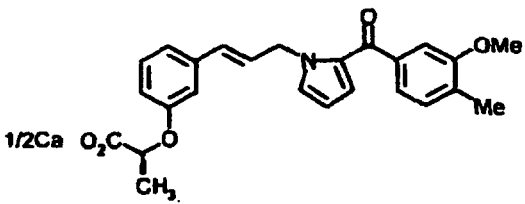
91		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,7 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,92 (s, 1 H), 6,79 - 6,78 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,4 Hz), 6,92 - 6,91 (m, 1 H), 6,79 - 6,75 (m, 2 H), 6,47 - 6,38 (m, 2 H), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,18 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,72 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,27 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).
92		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,43 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,7 Hz), 7,03 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,77 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,76 - 6,74 (m, 1 H), 6,42 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 5,15 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,77 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

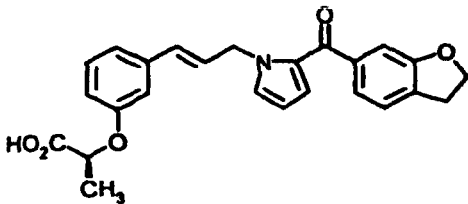
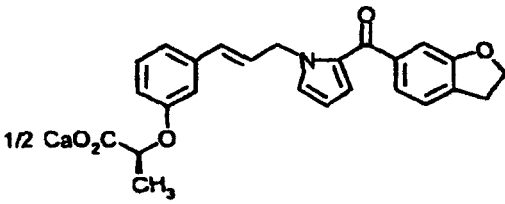
93		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 6,97 - 6,96 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,80 (s, 1 H), 6,79 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 6,70 - 6,69 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,37 (dt, 1 H, J = 15,7, 4,3 Hz), 6,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,15 - 6,13 (m, 1 H), 5,08 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,70 (c, 1 H, J = 6,9 Hz), 1,59 (d, 3 H, J = 6,9 Hz).
94		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,26 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,9 Hz), 7,17 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,8 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,94 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,83 (s, 1 H), 6,79 - 6,77 (m, 1 H), 6,74 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,37 (dt, 1 H, J = 15,7, 4,3 Hz), 6,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,18 - 6,17 (m, 1H), 5,13 (d, 2 H, J = 4,3 Hz), 4,74 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,59 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

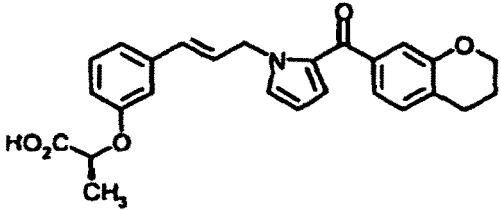
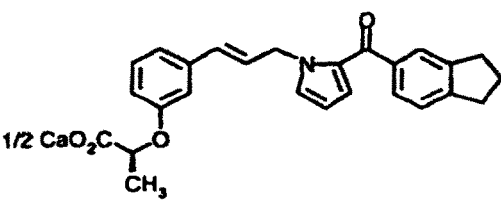
95		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,87 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,08 - 7,07 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,89 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,1 Hz), 6,38 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,24 - 6,22 (m, 1 H), 5,18 (d, 2 H, J = 4,1 Hz), 4,78 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,19 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
96		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (ddd, 1 H, J = 7,5, 1,4, 1,4 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,5 Hz), 7,46 (ddd, 1 H, J = 8,2, 1,4, 1,4 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,81 - 6,79 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,44 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,38 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,5 Hz), 6,25 - 6,23 (m, 1 H), 5,18 (d, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,18 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

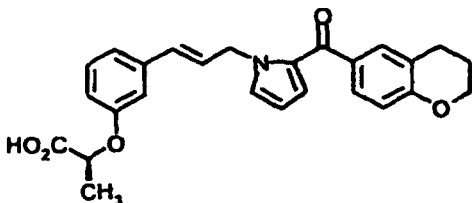
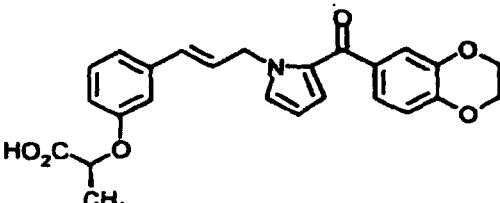
97		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 7,24 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,81 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,30 (dt, 1 H, $J = 15,8$, 6,1 Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,16 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 4,76 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
98		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 7,06 - 7,05 (m, 1 H), 6,81 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,80 - 6,78 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,30 (dt, 1 H, $J = 15,8$, 6,2 Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, $J = 6,2$ Hz), 4,76 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 2,97 (sept, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (d, 6 H, $J = 6,9$ Hz).

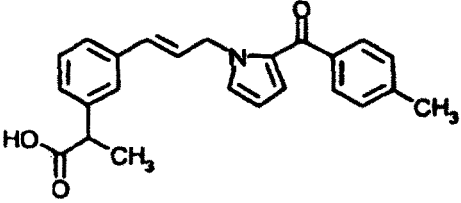
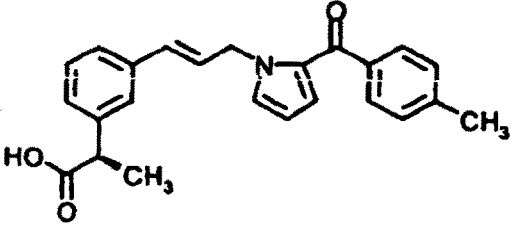
99		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,43 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 6,85 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,82 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,77 - 6,75 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,29 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,2 Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 5,13 (d, 2 H, J = 6,2 Hz), 4,77 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
100		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,37 - 7,31 (m, 3 H), 7,18 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,85 (s, 1 H), 6,78 - 6,77 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,41 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,37 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,21 - 6,19 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,75 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,87 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 3,20 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 1,62 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

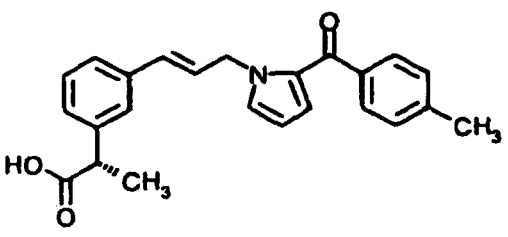
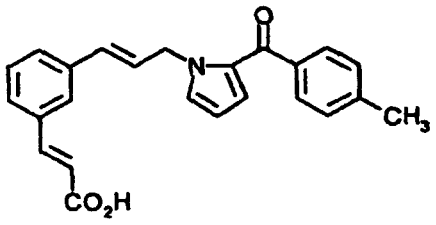
101		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,34 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,6 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,05 (m, 1 H), 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,81 - 6,80 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,8, 5,4 Hz), 6,22 - 6,20 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, J=5,4 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,87 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H, J = 6,9 Hz).
102		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7,36 - 7,35 (m, 1 H), 7,27 - 7,26 (m, 3 H), 7,11 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,7 Hz), 6,85 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,80 (s, 1 H), 6,76 - 6,74 (m, 1H), 6,67 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,4 Hz), 6,33 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,24 - 6,22 (m, 1 H), 5,14 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,33 (c, 1 H, J = 6,7 Hz), 3,83 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,36 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).

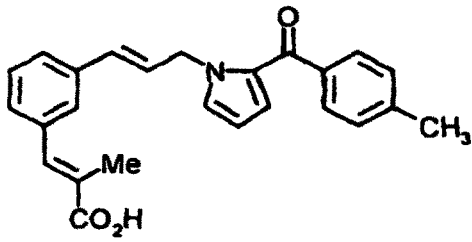
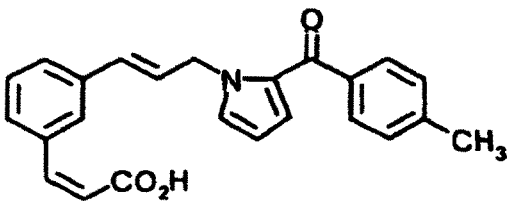
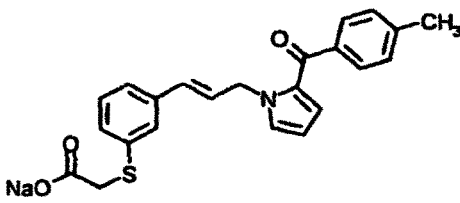
103		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,33 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,4 Hz), 7,25 (d, 1 H, $J = 1,4$ Hz), 7,22 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (dd, 1 H, $J = 7,9$, 7,8 Hz), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,86 (s, 1 H), 6,79 - 6,78 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,42 (dt, 1 H, $J = 15,9$, 5,1 Hz), 6,35 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,21 - 6,19 (m, 1 H), 5,19 (d, 2 H, $J = 5,1$ Hz), 4,79 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,64 (t, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 3,27 (t, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 1,64 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
104		^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,35 (d, 1 H, $J = 1,4$ Hz), 7,34 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (dd, 1 H, $J = 7,6$, 1,4 Hz), 7,11 (dd, 1 H, $J = 7,9$, 7,7 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,84 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,78 (s, 1 H), 6,70 - 6,68 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,39 (dt, 1 H, $J = 15,9$, 5,6 Hz), 6,30 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,23 - 6,21 (m, 1 H), 5,13 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 4,58 (t, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 4,31 (c, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 3,25 (t, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 1,36 (d, 3 H, $J = 6,7$ Hz).

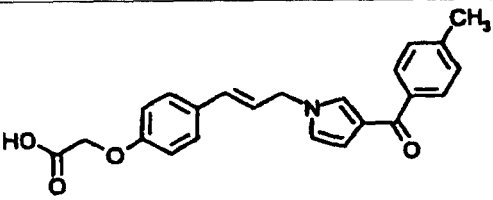
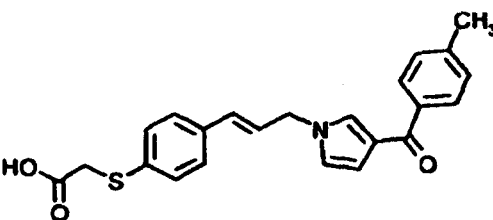
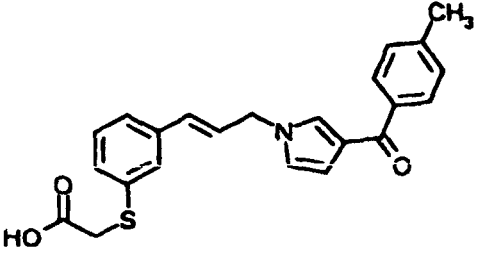
105		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,29 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,23 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,03 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,87 (s, 1 H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,36 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,78 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 4,22 (t, 2 H, J = 5,2 Hz), 2,84 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 2,04 (tt, 2 H, J = 6,5, 5,2 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
106		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,68 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,04 - 7,02 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,78 - 6,77 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,7, 4,5 Hz), 6,21 - 6,19 (m, 1 H), 5,18 (d, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,98 - 2,94 (m, 4 H), 2,16 - 2,08 (m, 2 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

107		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,61 (dd, 1 H, $J = 8,1, 2,2$ Hz), 7,60 (d, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,7$ Hz), 7,02 - 7,01 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,77 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,77 - 6,76 (m, 1 H), 6,44 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz), 6,40 (dt, 1 H, $J = 15,5, 4,5$ Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,16 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,25 (t, 2 H, $J = 5,1$ Hz), 2,83 (t, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 2,05 (tt, 2 H, $J = 6,3, 5,1$ Hz), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
108		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,40 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz), 7,37 (dd, 1 H, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,19 (dd, 1 H, $J = 8,2, 7,7$ Hz), 7,03 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,91 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,79 - 6,78 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 6,42 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,38 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,5$ Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,15 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 4,78 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,33 - 4,28 (m, 4 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

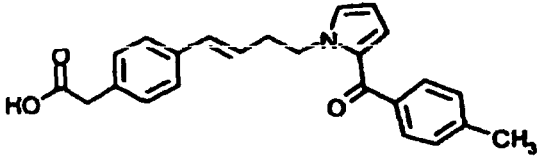
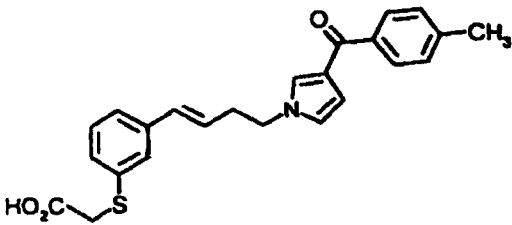
109		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 - 7,26 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,19 - 7,17 (m, 1 H), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,48 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 16,0, 4,6$ Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,20 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 3,71 (c, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H, $J = 7,2$ Hz).
110		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,31 - 7,27 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 - 7,17 (m, 1 H), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,7$ Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,20 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 3,71 (c, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, $J = 7,2$ Hz).

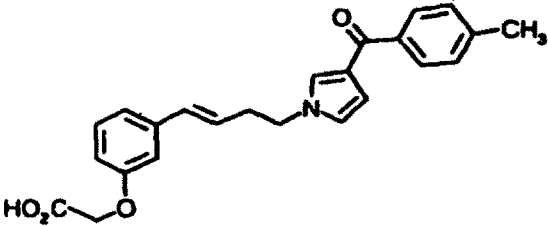
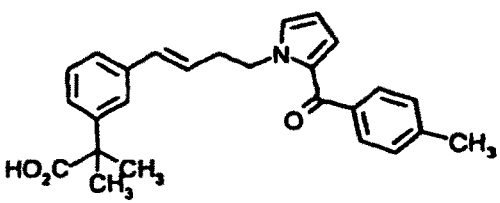
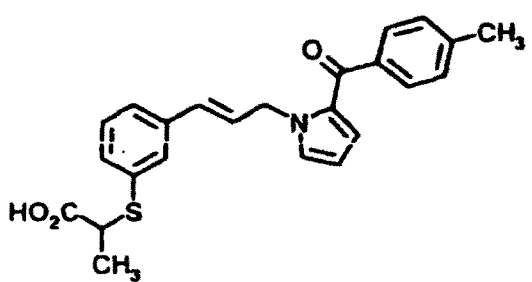
111		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 - 7,26 (m, 3 H), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,19 - 7,16 (m, 1 H), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,7$ Hz), 6,21 - 6,20 (m, 1 H), 5,20 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 3,71 (c, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H, $J = 7,2$ Hz) .
112		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,74 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 7,74 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,51 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H, $J = 7,0$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (dd, 1 H, $J = 8,4, 7,0$ Hz), 7,26 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,06 - 7,05 (m, 1 H), 6,79 - 6,78 (m, 1 H), 6,52 (dt, 1 H, $J = 15,9, 4,1$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,23 - 6,22 (m, 1 H), 5,22 (d, 2 H, $J = 4,1$ Hz), 2,43 (s, 3 H) .

113		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,79 (s, 1 H), 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 - 7,28 (m, 4 H), 7,26 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,06 - 7,05 (m, 1 H), 6,79-6,77 (m, 1 H), 6,51 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,45 (dt, 1 H, J = 15,9, 4,6 Hz), 6,23 - 6,21 (m, 1 H), 5,22 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 2,43 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H).
114		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,56 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,28 (dd, 1 H, J = 7,8, 7,5 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,06 - 7,04 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J = 12,7 Hz), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 6,50 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,1 Hz), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 5,96 (d, 1 H, J = 12,7 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 5,1 Hz), 2,43 (s, 3 H).
115		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 (s, 1 H), 7,27 - 7,20 (m, 5 H), 7,03 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,48 - 6,39 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, J=4,7 Hz), 3,66 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

116		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,32 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 7,31 - 7,29 (m, 1 H), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 6,88 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,73 - 6,69 (m, 2 H), 6,48 (d amplio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,31 (dt, 1 H, $J = 15,8, 6,3$ Hz), 4,66 (s, 2 H), 4,65 (d, 2 H, $J = 6,3$ Hz), 2,42 (s, 3 H).
117		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,37 - 7,28 (m, 5 H), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 6,73 - 6,70 (m, 2 H), 6,47 (d amplio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,28 (dt, 1 H, $J = 15,7, 6,1$ Hz), 4,66 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,68 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
118		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (s, 1 H), 7,33 - 7,20 (m, 6 H), 6,73 - 6,69 (m, 2 H), 6,48 (d amplio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,31 (dt, 1 H, $J = 15,7, 6,1$ Hz), 4,68 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,68 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

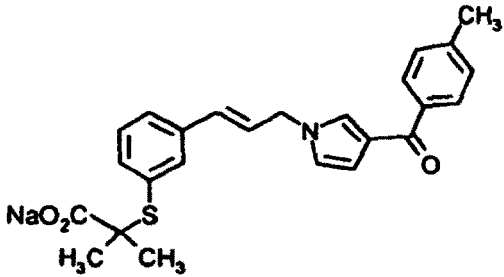
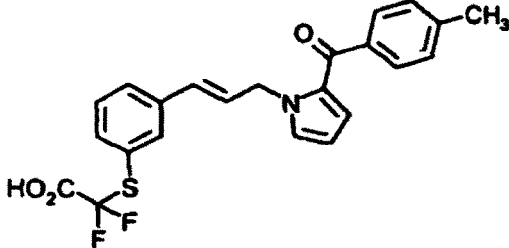
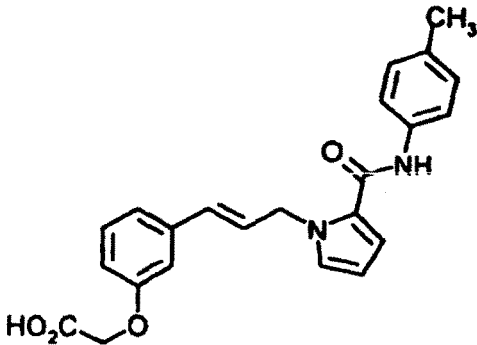
121

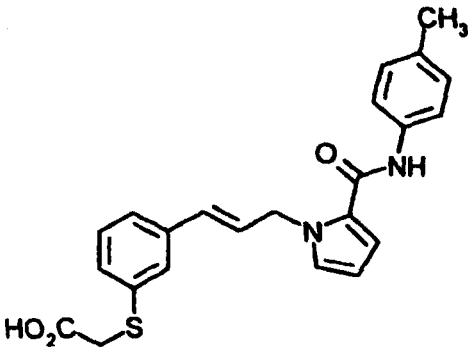
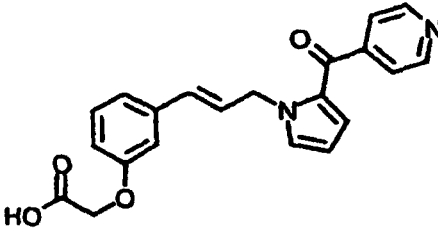
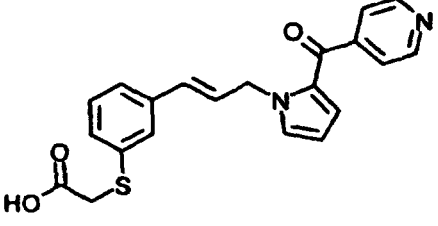
122		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,26 - 7,18 (m, 6 H), 6,96 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,36 (d ampio, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,15 (dt, 1 H, J = 15,8, 7,1 Hz), 6,13 (dd, 1 H, J = 4,0, 2. 5 Hz), 4,53 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,63 (s, 2 H), 2,70 (dt, 2 H, J = 7,1, 7,0 Hz), 2,42 (s, 3 H).
123		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 1,8, 1,7 Hz), 7,37 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,23 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 7,7, 7,4 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,67 (dd, 1 H, J = 2,9, 1,8 Hz), 6,62 (dd, 1 H, J = 2,9, 1,7 Hz), 6,28 (d ampio, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,02 (dt, 1 H, J = 15,8, 7,1 Hz), 4,09 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 3,65 (s, 2 H), 2,64 (dt, 2 H, J = 7,1, 6,2 Hz), 2,42 (s, 3 H).

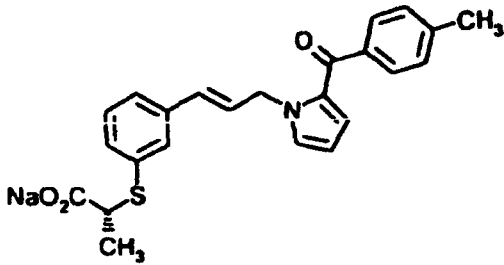
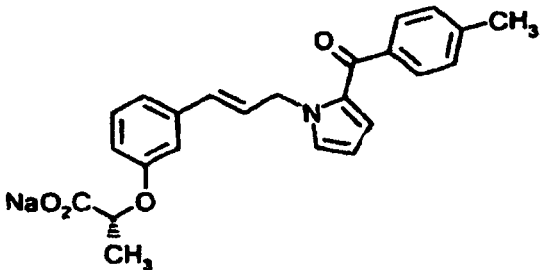
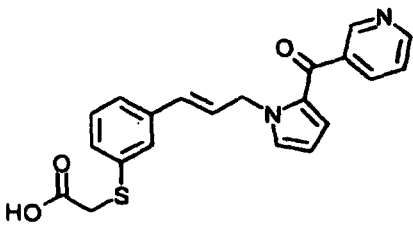
124		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,28 - 7,19 (m, 4 H), 6,88 - 6,82 (m, 2 H), 6,70 - 6,67 (m, 2 H), 6,35 (d ampio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 5,93 (dt, 1 H, $J = 15,8$, 7,1 Hz), 4,65 (s, 2 H), 4,06 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 2,66 (dt, 2 H, $J = 7,1$, 7,0 Hz), 2,41 (s, 3 H).
125		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,68 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,29 - 7,19 (m, 6 H), 6,97 (dd, 1 H, $J = 2,4$, 1,6 Hz), 6,72 (dd, 1 H, $J = 4,0$, 1,6 Hz), 6,39 (d ampio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,19 (dt, 1 H, $J = 15,8$, 7,1 Hz), 6,15 (dd, 1 H, $J = 4,0$, 2,4 Hz), 4,53 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 2,71 (dt, 2H, $J = 7,1$, 7,0 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H).
126		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (s, 1 H), 7,34 - 7,23 (m, 5 H), 7,04 (dd, 1 H, $J = 2,5$, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 4,0$, 1,7 Hz), 6,48 - 6,41 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, $J = 4,0$, 2,5 Hz), 5,19 (d, 2H, $J = 4,7$ Hz), 3,79 (c, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, $J = 7,1$ Hz).

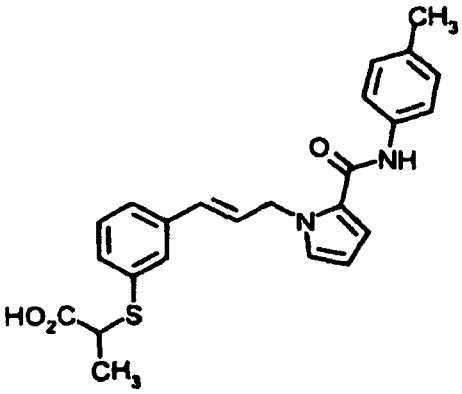
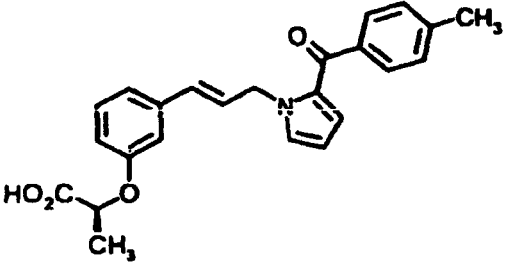
127		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,67 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,41 (s, 1 H), 7,30 - 7,18 (m, 5 H), 6,97 (dd, 1 H, $J = 2,4, 1,6$ Hz), 6,72 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,6$ Hz), 6,32 (d ampio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,20 (dt, 1 H, $J = 15,8, 7,1$ Hz), 6,15 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,4$ Hz), 4,54 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 3,78 (c, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 2,71 (dt, 2 H, $J = 7,1, 7,0$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,50 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz).
128		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (s, 1 H), 7,37 - 7,35 (m, 1 H), 7,31 - 7,24 (m, 5 H), 6,73 - 6,69 (m, 2 H), 6,48 (d ampio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,32 (dt, 1 H, $J = 15,7, 6,1$ Hz), 4,68 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,81 (c, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H, $J = 7,1$ Hz).

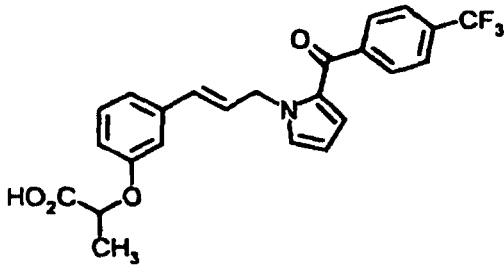
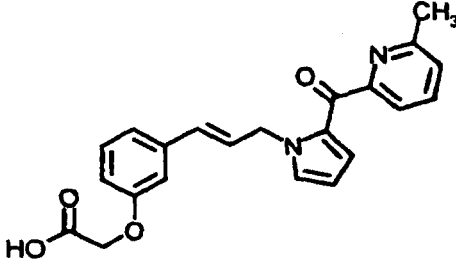
65

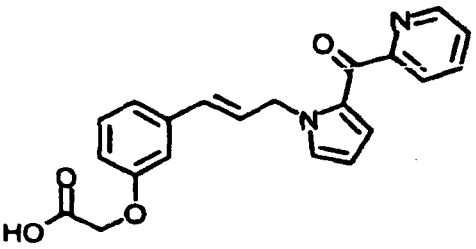
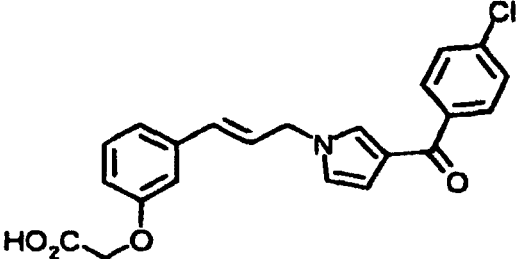
132		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,52 (s, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,31 - 7,24 (m, 4 H), 6,73 - 6,69 (m, 2 H), 6,49 (d ampio, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,31 (dt, 1 H, J = 15,7, 6. 1 Hz), 4,67 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,51 (s, 6 H).
133		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,64 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,9 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,07 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,82 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,51 - 6,40 (m, 2 H), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,16 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 2,43 (s, 3 H).
134		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz) δ 7,44 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,8 Hz), 7,14 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,93 - 6,90 (m, 2 H), 6,81 - 6,78 (m, 2 H), 6,40 - 6,39 (m, 2 H), 6,19 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,16 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,59 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H).

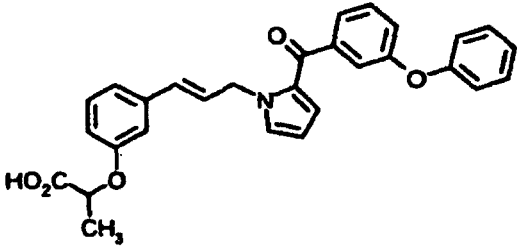
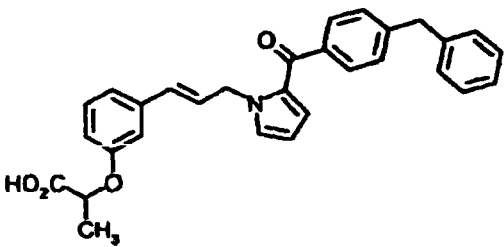
135		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,57 (amplio, 1 H), 7,42 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,39 (s, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 3 H), 7,14 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,89 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,72 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,46 - 6,35 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,16 (d, 2 H, J = 5,1 Hz), 3,65 (s, 2 H), 2,32 (s, 3H).
136		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,75 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 7,64 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 7,23 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,8 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,75 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,44 (d amplio, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,37 (dt, 1 H, J = 15,7, 5,5 Hz), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,21 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 4,67 (s, 2 H).
137		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,73 - 8,71 (m, 2 H), 7,62 - 7,60 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 - 7,19 (m, 3 H), 7,12 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,45 - 6,40 (m, 2 H), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,20 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 3,69 (s, 2 H).

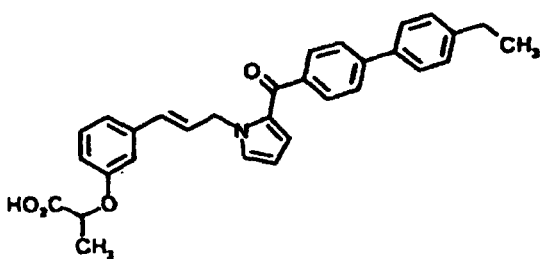
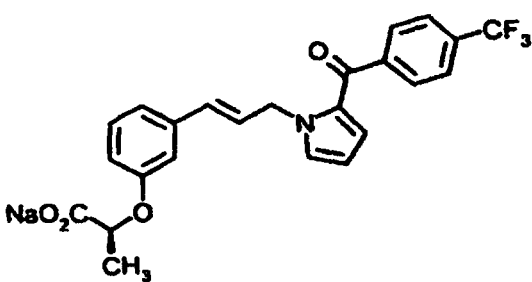
138		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,47 (s, 1 H), 7,33 - 7,31 (m, 1 H), 7,29 - 7,22 (m, 3 H), 7,03 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,50 - 6,40 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 3,78 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,48 (d, 3H, J =6,8 Hz).
139		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,79 - 6,76 (m, 1 H), 6,46 - 6,37 (m, 2H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
140		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,90 (s, 1 H), 8,71 - 8,70 (m, 1 H), 8,17 - 8,14 (m, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 2 H), 7,33 - 7,30 (m, 1 H), 7,26 - 7,09 (m, 4 H), 6,75 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,36 (dt, 1 H, J = 15,7, 5,0 Hz), 6,28 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 6,00 (d ampio, 1 H, J = 15,7 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,62 (s, 2H).

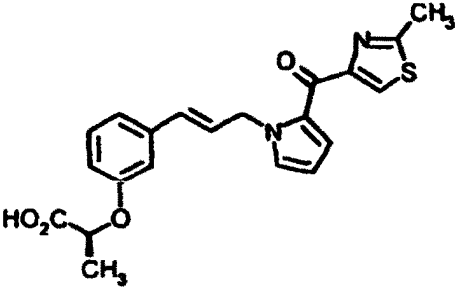
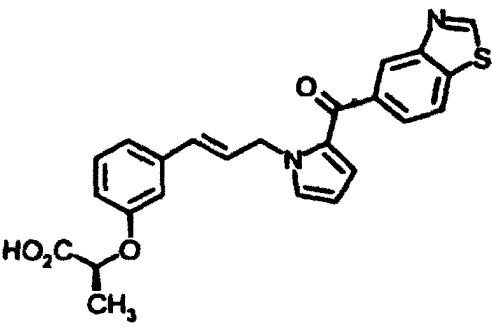
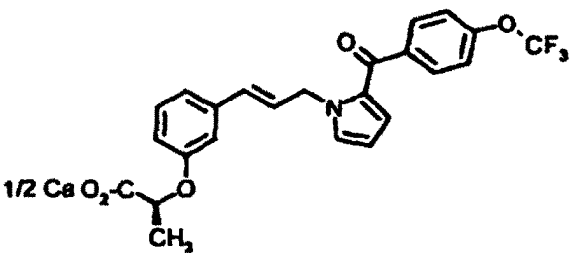
141		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,57 (amplio, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,33 - 7,22 (m, 3 H), 7,15 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 6,71 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 6,48 - 6,36 (m, 2 H), 6,19 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,16 (d, 2 H, $J = 5,1$ Hz), 3,77 (c, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 2,32 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, $J = 7,1$ Hz).
142		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,1, 7,8$ Hz), 7,04 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 7,02 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,79 - 6,76 (m, 2 H), 6,46 - 6,37 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,19 (d, 2 H, $J = 4,4$ Hz), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

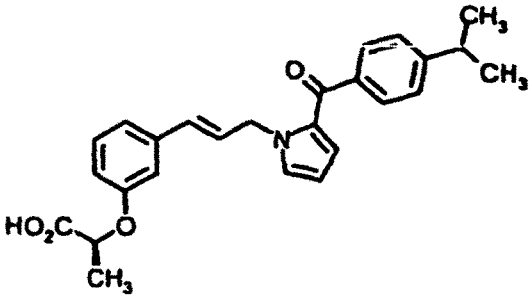
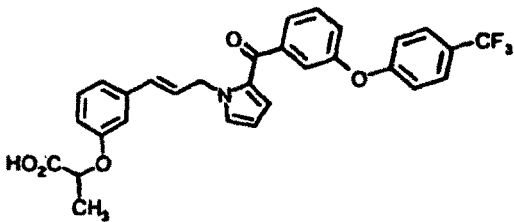
143		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,88 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (dd, 2 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J=8,0, 2,1 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,48 - 6,37 (m, 2 H), 6,23 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,21 (d, 2 H, J = 4,9 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
144		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,75 - 7,68 (m, 2 H), 7,31 - 7,20 (m, 2 H), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,06 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,93 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,52 - 6,42 (m, 2 H), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,21 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,62 (s, 2 H), 2,65 (s, 3 H).

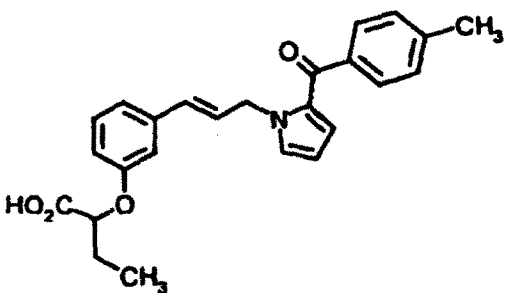
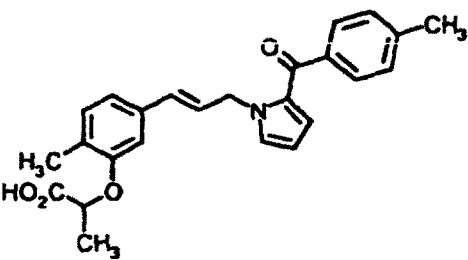
145		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,71 - 8,70 (m, 1 H), 7,93 - 7,91 (m, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,8$ Hz), 7,08 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 7,00 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,92 (d, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,2$ Hz), 6,51 - 6,42 (m, 2 H), 6,26 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,23 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,63 (s, 2 H).
146		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,78 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,43 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,29 - 7,28 (m, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,8$ Hz), 7,03 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 6,84 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 6,75 - 6,73 (m, 1 H), 6,70 - 6,68 (m, 1 H), 6,49 (d ampio, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 6,30 (dt, 1 H, $J = 15,7, 6,2$ Hz), 4,69 (d, 2 H, $J = 6,2$ Hz), 4,68 (s, 2 H).

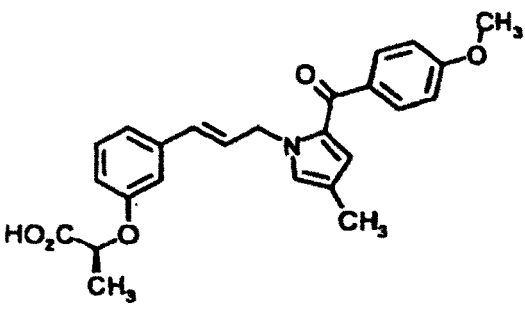
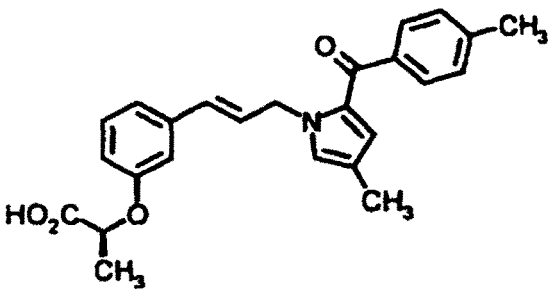
147		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,54 - 7,52 (m, 1 H), 7,43 - 7,33 (m, 4 H), 7,23 - 7,16 (m, 3 H), 7,14 - 7,10 (m, 1 H), 7,06 - 7,03 (m, 3 H), 7,00 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,79 - 6,76 (m, 2 H), 6,45 - 6,38 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
148		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,74 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,33 - 7,18 (m, 8 H), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,78 - 6,75 (m, 2 H), 6,45 - 6,38 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 4,05 (s, 2 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

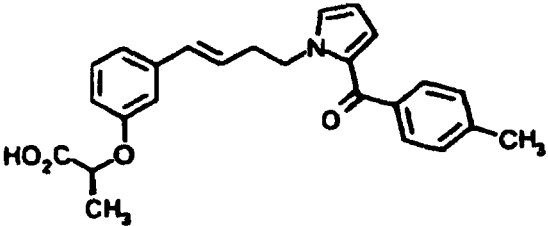
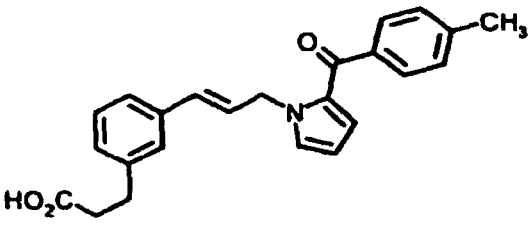
149		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,89 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,31 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,06 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 6,84 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,9 Hz), 6,45 - 6,37 (m, 2 H), 6,23 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,21 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,81 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,71 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,64 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 1,29 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).
150		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,88 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,48 - 6,37 (m, 2 H), 6,23 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,21 (d, 2 H, J = 4,9 Hz), 4,80 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3 H, J' = 6,8 Hz).

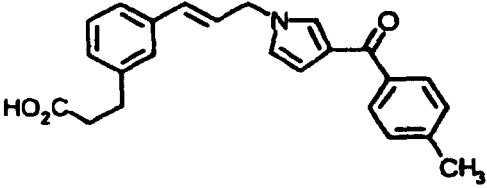
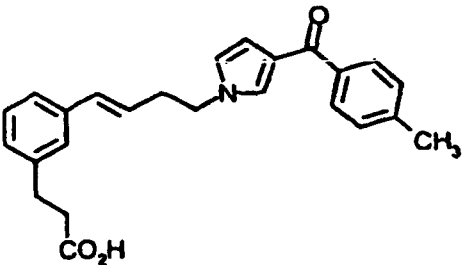
151		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 6,99 - 6,87 (m, 4 H), 6,74 - 6,71 (m, 1 H), 6,45 - 6,36 (m, 2 H), 6,16 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,07 (d, 2 H, $J = 4,4$ Hz), 4,71 (c, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 2,40 (s, 3 H), 1,55 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz).
152		^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,86 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 7,65 - 7,57 (m, 2 H), 7,18 - 7,10 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,87 - 6,70 (m, 3 H), 6,50 - 6,41 (m, 2 H), 6,24 - 6,20 (m, 1 H), 5,12 (d, 2 H, $J = 4,3$ Hz), 4,74 (c, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 1,55 (d, 3 H, $J = 6,7$ Hz).
153		^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400, MHz) δ 7,87 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,41 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,6$ Hz), 7,11 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,8$ Hz), 6,85 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,80 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz), 6,73 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,6$ Hz), 6,68 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,9$ Hz), 6,41 (dt, 1 H, $J = 15,9, 5,4$ Hz), 6,32 (d ampio, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,25 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,16 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 4,32 (c, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 1,37 (d, 3 H, $J = 6,7$ Hz).

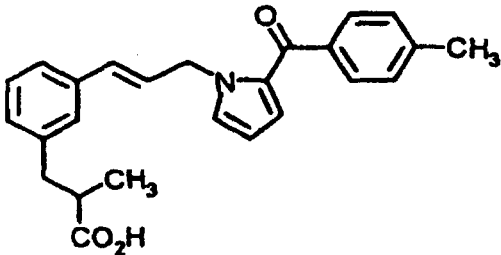
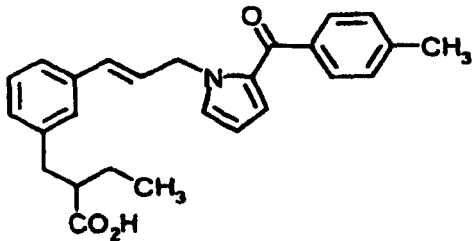
154		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d ampio, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d ampio, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,20 (t ampio, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,01 (d ampio, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,91 (t ampio, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,77 (dd ampio, 1 H, J = 7,8, 2,3 Hz), 6,37 - 6,47 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,17 - 5,20 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,98 (7th, 1 H, J = 6,9 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,29 (d, 6 H, J = 6,9 Hz).
155		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,61-7,59 (m, 1 H), 7,48 - 7,44 (m, 3 H), 7,37 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,29 (s, 1 H), 7,23 - 7,18 (m, 3 H), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 2,1, 1,5 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 7,9, 2,1 Hz), 6,46 - 6,37 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,4 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,9 Hz), 4,80 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

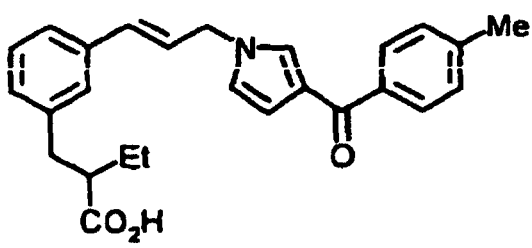
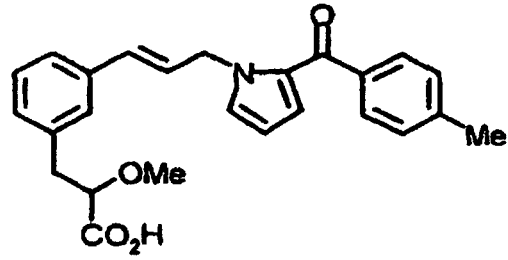
156		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 7,00 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 6,92 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,9 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,47 - 6,37 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,63 (t, 1 H, J = 6,2 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,01 (dc, 2 H, J = 7,4, 6,2 Hz), 1,08 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).
157		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,3 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,75 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,43 (d ampio, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,34 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,2 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,16 (d, 2 H, J = 6,2 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H, J = 6,8, Hz).

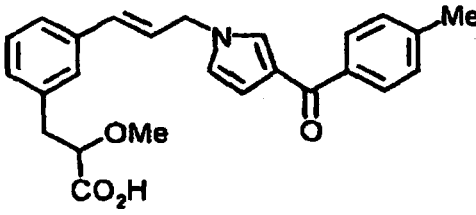
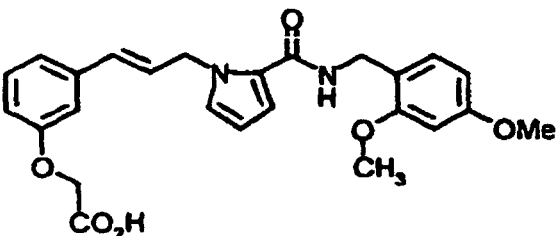
158		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,82 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 7,9, 7,7$ Hz), 7,00 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,94 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 6,91 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz), 6,81 (d, 1 H, $J = 1,0$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 7,9, 1,9$ Hz), 6,56 (d, 1 H, $J = 1,0$ Hz), 6,47 - 6,38 (m, 2 H), 5,10 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,79 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 3,87 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
159		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,70 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 7,00 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,91 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz), 6,82 (d, 1 H, $J = 1,0$ Hz), 6,76 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,9$ Hz), 6,56 (d, 1 H, $J = 1,0$ Hz), 6,47 - 6,37 (m, 2 H), 5,11 (d, 2 H, $J = 4,7$ Hz), 4,79 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

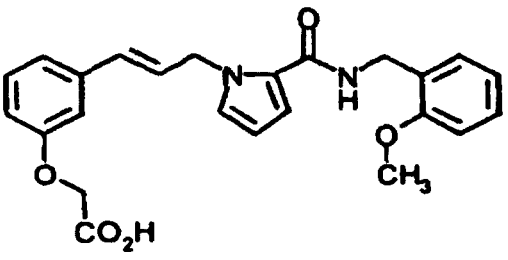
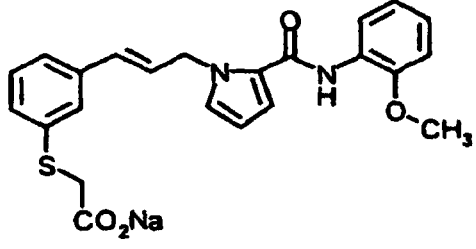
160		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,67 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,21 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,18 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 6,96 (dd, 1 H, $J = 2,4, 1,6$ Hz), 6,91 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,83 (d, 1 H, $J = 1,9$ Hz), 6,74 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,9$ Hz), 6,72 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,6$ Hz), 6,31 (d ampio, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,15 (dt, 1 H, $J = 15,8, 7,1$ Hz), 6,14 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,4$ Hz), 4,76 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,53 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 2,70 (dt, 2 H, $J = 7,1, 7,0$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
161		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 - 7,23 (m, 3 H), 7,06 - 7,10 (m, 1 H), 7,05 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,8, 5,0$ Hz), 6,20 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,20 (d, 2 H, $J = 5,0$ Hz), 2,93 (t, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 2,66 (t, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 2,42 (s, 3 H).

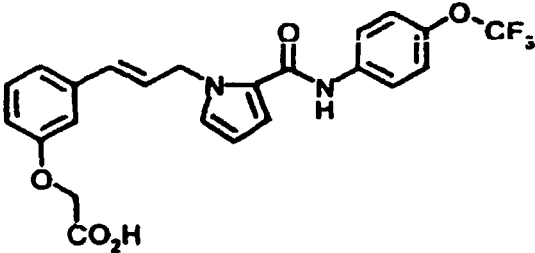
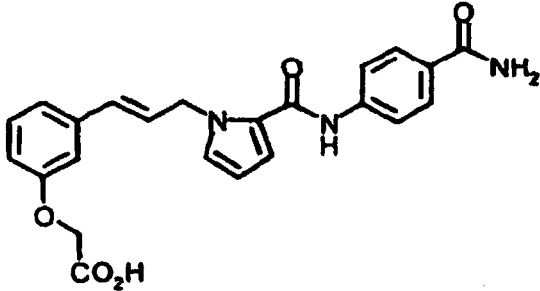
162		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (t amplio, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,21 - 7,28 (m, 5 H), 7,13 (d amplio, 1 H, J = 7,0 Hz), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,51 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,31 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,2 Hz), 4,68 (d amplio, 2 H, J = 6,2 Hz), 2,95 (t amplio, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,68 (t amplio, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,42 (s, 3 H).
163		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28 (t amplio, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,23 (t amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d amplio, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 7,13 (t amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,08 (t amplio, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,60 - 6,70 (m, 2 H), 6,34 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,06 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,8 Hz), 4,05 (t amplio, 2 H, J = 6,8 Hz), 2,95 (t amplio, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,66 (t amplio, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,63 - 2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

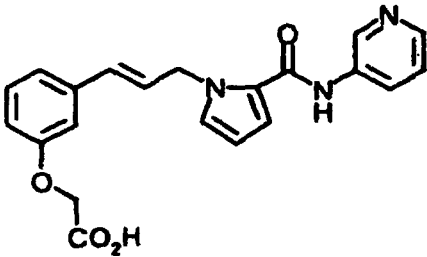
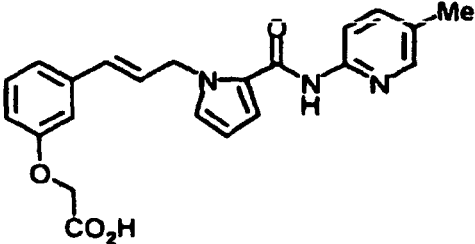
164		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,48 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,0 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d ampio, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,04 (dd, 1 H, J = 13,4, 6,5 Hz), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 (dd, 1 H, J = 13,4, 7,9 Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,17 (d, 3 H, J = 6,9 Hz).
165		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,13 - 7,22 (m, 3 H), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,47 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,0 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d ampio, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,94 (dd, 1 H, J = 13,6, 8,1 Hz), 2,73 (dd, 1 H, J = 13,6, 6,8 Hz), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,55 - 1,70 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).

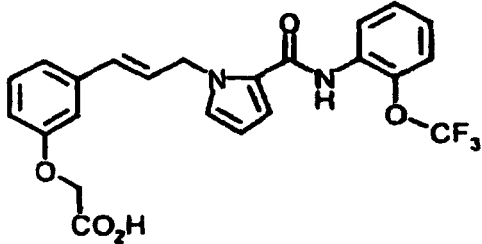
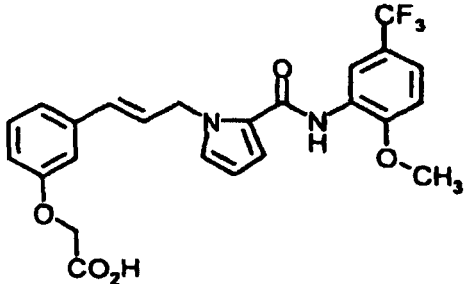
166		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (t, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,16 - 7,23 (m, 3 H), 7,11 (d ampio, 1 H, J = 6,8 Hz), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,50 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,30 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,2 Hz), 4,67 (d ampio, 2 H, J = 6,2 Hz), 2,96 (dd, 1 H, J = 13,6, 8,3 Hz), 2,75 (dd, 1 H, J = 13,6, 6,7 Hz), 2,59 - 2,67 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,56 - 1,72 (m, 2 H), 0,97 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).
167		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,16 - 7,28 (m, 5 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,05 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,48 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,8, 4,8 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d ampio, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,01 (dd, 1 H, J = 7,3, 4,3 Hz), 3,38 (s, 3 H), 3,14 (dd, 1 H, J = 14,1, 4,3 Hz), 2,98 (dd, 1 H, J = 14,1, 7,3 Hz), 2,43 (s, 3H).

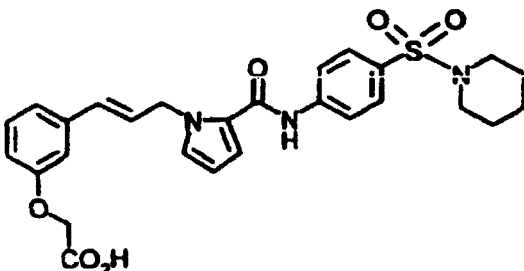
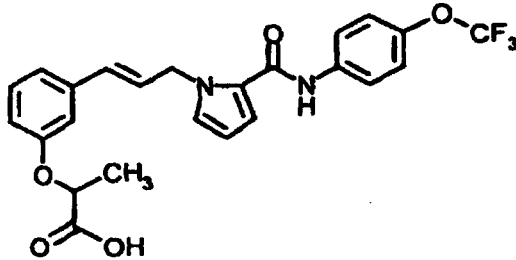
168		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,31 (t, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,14 - 7,29 (m, 6 H), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,51 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,31 (dt, 1 H, J = 15,7, 6,2 Hz), 4,68 (d ampio, 2 H, J = 6,2 Hz), 4,04 (dd, 1 H, J = 7,1, 4,4 Hz), 3,41 (3 H, s), 3,15 (dd, 1 H, J = 14,1, 4,4 Hz), 3,03 (dd, 1 H, J = 14,1, 7,1Hz), 2,42 (s, 3 H).
169		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,99 (d ampio, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,88 (t ampio, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,80 - 6,82 (m, 1 H), 6,79 (dd ampio, 1 H, J = 7,7, 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,38 (dd, 1 H, J = 7,8, 2,3 Hz), 6,30 - 6,40 (m, 3 H), 6,11 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,7 Hz), 5,14 (d ampio, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,64 (s, 2 H), 4,47 (d ampio, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,83 (s, 3 H), 3,79 (s, 3H).

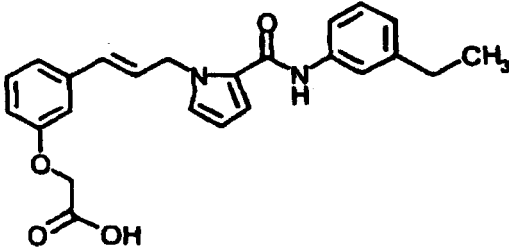
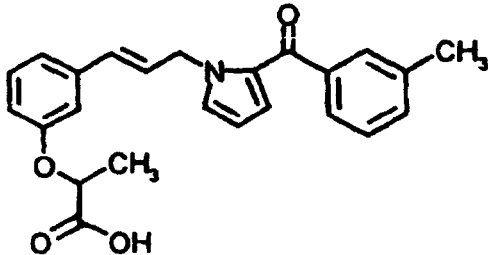
170		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,00 (d ampio, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,85 - 6,92 (m, 3 H), 6,82 (dd, 1 H, J = 7,7, 2,3 Hz), 6,80 (dd ampio, 1 H, J = 7,7, 2,3 Hz), 6,54 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,43 (s ampio, 1 H), 6,40 (dt, 1 H, J = 15,6, 4,8 Hz), 6,36 (d, 1 H, J = 15,6 Hz), 6,12 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,7 Hz), 5,14 (d ampio, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,64 (s, 2 H), 4,56 (d ampio, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,86 (s, 3 H).
171		^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,91 (s ampio, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,19 (s ampio, 1 H), 7,15 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,04 - 7,14 (m, 5 H), 6,99 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,93 (dt, 1 H, J = 1,5, 7,7 Hz), 6,43 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,8 Hz), 6,31 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,15 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,12 (d ampio, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,82 (s, 3 H), 3,36 (s, 2 H).

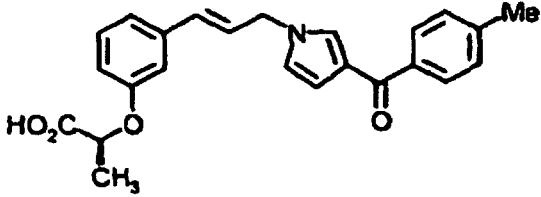
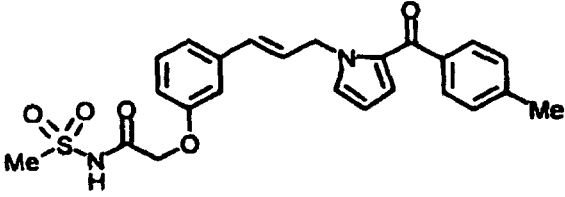
172		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,0 (s ampio, 1 H), 10,0 (s ampio, 1 H), 7,82 (d ampio, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,32 (d ampio, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,20 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,14 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 7,08 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,95 (d ampio, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,90 (s ampio, 1 H), 6,77 (dd ampio, 1 H, J = 7,8, 2,5), 6,47 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,8 Hz), 6,33 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,18 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,14 (d ampio, 2 H, J = 5,8 Hz), 4,64 (s, 2 H).
173		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,0 (s ampio, 1 H), 9,99 (s ampio, 1 H), 7,83 (d ampio, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,81 - 7,88 (ampio 2 H), 7,78 (d ampio, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,22 (t ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,15 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,6 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,96 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,92 (t ampio, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,77 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,3), 6,48 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,7 Hz), 6,34 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,15 (d ampio, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,66 (s, 2 H).

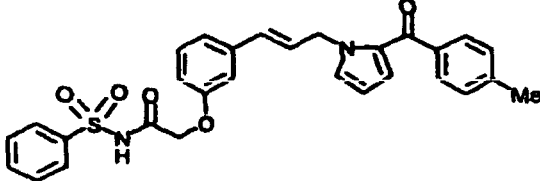
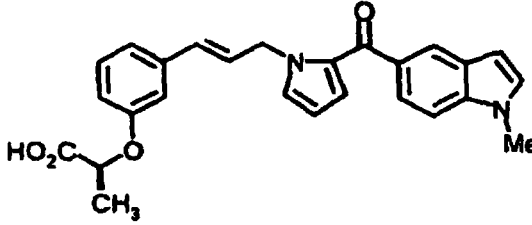
174		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12,9 (s ampio, 1 H), 10,2 (s ampio, 1 H), 8,95 - 8,99 (m, 1 H), 8,32 - 8,36 (m, 1 H), 8,23 - 8,36 (m, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,14 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,96 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,92 (s ampio, 1 H), 6,78 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,3 Hz), 6,48 (dt, 1 H, J = 15,8, 5,9 Hz), 6,34 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,15 (d ampio, 2 H, J = 5,9 Hz), 4,67 (s, 2H).
175		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,1 (s ampio, 1 H), 10,4 (s ampio, 1 H), 8,37 - 8,40 (m, 1 H), 8,21 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,80 - 7,84 (m, 1 H), 7,49 (dd, 1H, J = 4,0, 1,7 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,35 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 7,7 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,12 - 7,14 (m, 1 H), 6,99 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,3 Hz), 6,69 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,4 Hz), 6,55 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,36 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,37 (d ampio, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,88 (s, 2 H), 2,47 (s, 3H).

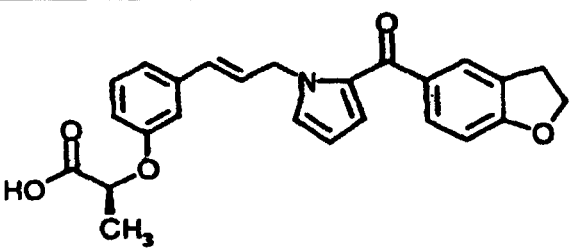
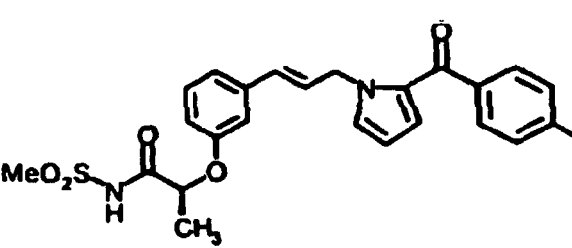
176		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,0 (s ampio, 1 H), 9,69 (s ampio, 1 H), 7,63 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,32 (dt, 1 H, J = 1,7, 7,8), 7,21 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,13 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 7,05 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,7 Hz), 6,94 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (t ampio, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,78 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,1 Hz), 6,44 (dt, 1 H, J = 15,9, 5,7 Hz), 6,34 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,17 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,12 (d ampio, 2 H, J = 5,7 Hz), 4,66 (s, 2 H).
177		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,74 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 8,35 (s ampio, 1 H), 7,31 (dd, 1 H, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,91 - 6,96 (m, 3 H), 6,78 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,7 Hz), 6,77 - 6,81 (m, 1 H), 6,42 (dt, 1 H, J = 15,8, 4,6 Hz), 6,38 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,6 Hz), 5,20 (d ampio, 2 H, J = 4,6 Hz), 4,65 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H).

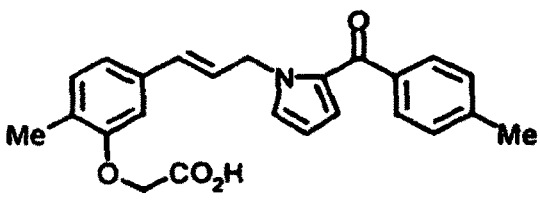
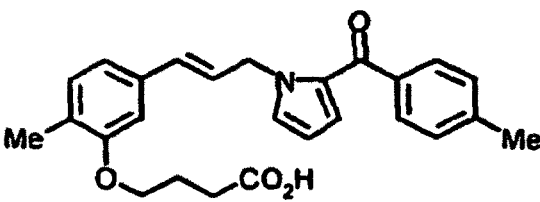
178		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,82 (s ampio, 1 H), 7,72 (s ampio, 4 H), 7,24 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,02 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 6,90 (t ampio, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,79 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,3 Hz), 6,35 - 6,46 (m, 2 H), 6,24 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,16 - 5,19 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 2,95 - 3,00 (m, 4 H), 1,60 - 1,68 (m, 4 H), 1,37 - 1,45 (m, 2H).
179		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,64 (s ampio, 1 H), 7,58 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,20 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,99 (d ampio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,93 (dd, 1 H, J = 2,7, 1,6 Hz), 6,88 - 6,91 (m, 1 H), 6,77 (dd ampio, 1 H, J = 8,0, 2,6 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,34 - 6,44 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,7 Hz), 5,13 - 5,19 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

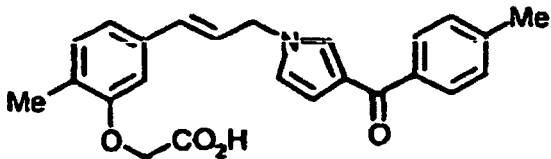
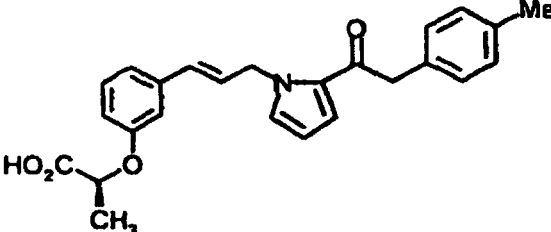
180		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,59 (s ampio, 1 H), 7,41 (s ampio, 1 H), 7,36 (d ampio, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,26 (t ampio, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (t ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,02 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,96 (d ampio, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,89 - 6,92 (m, 2 H), 6,79 (dd ampio, 1 H, J = 7,9, 2,3 Hz), 6,73 (dd, 1 H, J = 3,9, 1,6 Hz), 6,36 - 6,47 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 3,9, 2,7 Hz), 5,18 (d ampio, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,64 (s, 2 H), 2,65 (c, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,24 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).
181		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,21 (t ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,01 (d ampio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,91 - 6,93 (m, 1 H), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,76 - 6,79 (m, 1 H), 6,46 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,41 (dt, 1 H, J = 15,7, 4,8 Hz), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,19 (d ampio, 2 H, J = 4,8 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,41 (s, 3 H), 1,63 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

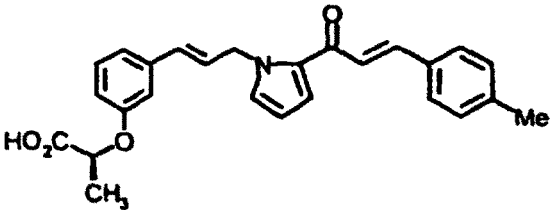
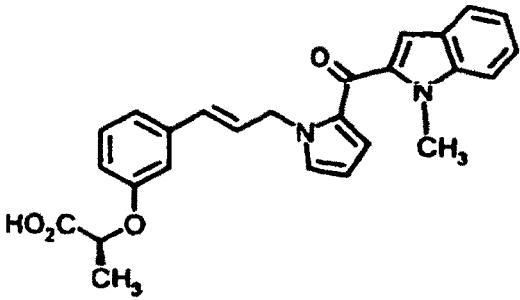
182		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,29 (t, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,26 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (t ampio, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,01 (t ampio, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,93 (t ampio, 1 H, J = 2,3 Hz), 6,82 (dd ampio, 1 H, J = 8,0, 2,3 Hz), 6,70 - 6,74 (m, 2 H), 6,48 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,29 (dt, 1 H, J = 15,8, 6,1 Hz), 4,82 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 4,67 (d ampio, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,42 (s, 3 H), 1,66 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
183		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,8 (s ampio, 1 H), 7,73 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,07 (d ampio, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,7 Hz), 6,90 (s ampio, 1 H), 6,78 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,76 - 6,80 (m, 1 H), 6,48 (dt, 1 H, J = 15,8, 4,5 Hz), 6,43 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,21 (d ampio, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

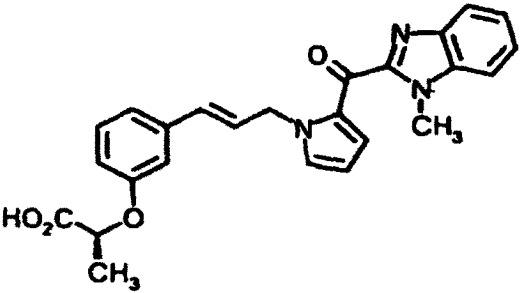
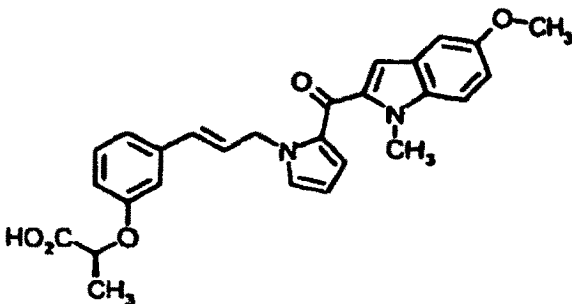
184		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,9 (amplio, 1 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 7,73 (d amplio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,51 - 7,69 (m, 3 H), 7,25 (d amplio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24 - 7,26 (m 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 2 H), 6,84 - 6,87 (m, 1 H), 6,76 - 6,79 (m, 1 H), 6,70 - 6,74 (m, 1 H), 6,36 - 6,45 (m, 2 H), 6,21 - 6,24 (m, 1 H), 5,17 - 5,22 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
185		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,19 (d amplio, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,79 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,4 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,20 (t amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,12 (d, 1 H, J = 3,1 Hz), 7,03 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,01 (d amplio, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,91 (t amplio, 1 H, J = 2,5 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,77 (dd amplio, 1 H, J = 7,9, 2,5 Hz), 6,59 (dd, 1 H, J = 3,1, 0,70 Hz), 6,40 - 6,50 (m, 2 H), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 - 5,22 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,84 (s, 3 H), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

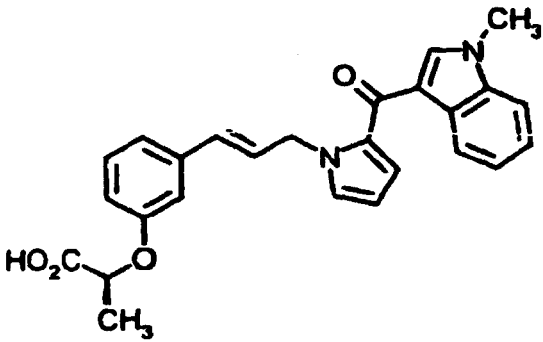
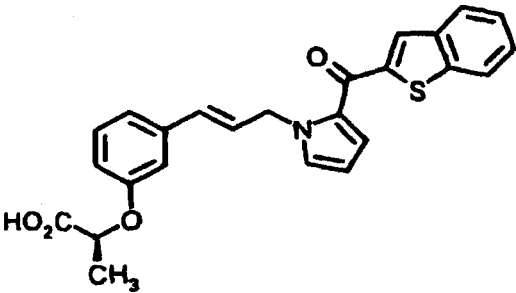
186		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,69 (dd, 1 H, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,20 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,02 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,90 (d ampio, 1. H, J = 7,9 Hz), 6,89 - 6,91 (m, 1 H), 6,81 (d, 1 H, J = 8. 3 Hz), 6,75 - 6. 78 (m, 1 H), 6,75 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,43 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,39 (dt, 1 H, J = 16,0, 4,0 Hz), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,14 - 5,17 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 4,66 (t, 2 H, J = 8,7 Hz), 3,26 (t, 2 H, J = 8,7 Hz), 1,63 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
187		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,75 (s ampio, 1 H), 7,73 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d ampio, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,07 (d ampio, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,6 Hz), 6,90 (s ampio, 1 H), 6,78 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,6 Hz), 6,76 (dd ampio, 1 H, J = 7,7, 2,3 Hz), 6,46 (dt, 1 H, J = 15,7, 4,5 Hz), 6,42 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,6 Hz), 5,20 (d ampio, 2 H, J = 4,5 Hz), 4,77 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,28 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,59 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

188		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,08 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,05 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 6,93 (dd, 1 H, $J = 7,7, 1,3$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 6,74 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 6,45 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,37 (dt, 1 H, $J = 15,8, 5,6$ Hz), 6,21 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,17 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 4,66 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H).
189		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,74 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,05 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 7,04 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,87 (d, 1 H, $J = 1,3$ Hz), 6,83 (dd, 1 H, $J = 7,6, 1,3$ Hz), 6,77 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,7$ Hz), 6,48 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,41 (dt, 1 H, $J = 15,9, 5,7$ Hz), 6,20 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,16 (d, 2 H, $J = 5,7$ Hz), 4,04 (c, 2 H, $J = 6,2$ Hz), 2,58 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,10 - 2,17 (m, 2H).

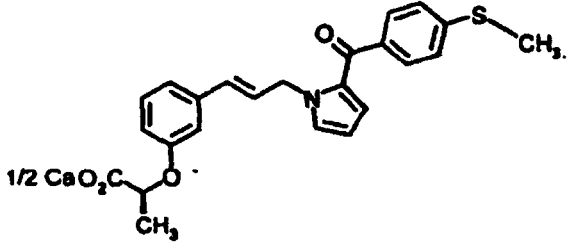
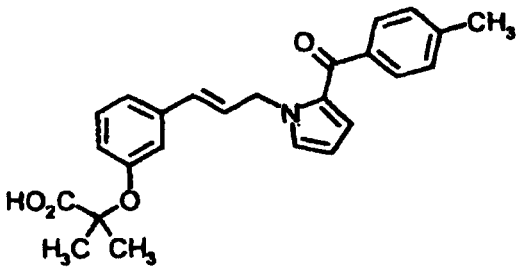
190		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (t, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,25 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,13 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,95 (dd, 1 H, J = 7,7, 1,3 Hz), 6,74 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,70 - 6,74 (m, 2 H), 6,47 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,24 (dt, 1 H, J = 15,7, 6,2 Hz), 4,70 (s, 2 H), 4,67 (dd, 2 H, J = 6,2, 1,2 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H).
191		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,19 (t ampio, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,16 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 4,1, 1,6 Hz), 7,09 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 6,94 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,6 Hz), 6,92 - 6,95 (m, 1 H), 6,86 (dd, 1 H, J = 2,3, 1,6 Hz), 6,75 - 6,79 (m, 1 H), 6,25 - 6,35 (m, 2 H), 6,19 (dd, 1 H, J = 4,1, 2,5 Hz), 5,07 - 5,09 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 4,04 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

192		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,72 (d, 1 H, $J = 15,6$ Hz), 7,51 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (d, 1 H, $J = 15,6$ Hz), 7,21 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,17 (dd, 1 H, $J = 4,0, 1,6$ Hz), 6,99 - 7,03 (m, 2 H), 6,91 (dd, 1 H, $J = 2,2, 1,7$ Hz), 6,77 (ddd, 1 H, $J = 7,9, 2,5, 2,2$ Hz), 6,43 (dt, 1 H, $J = 15,8, 4,9$ Hz), 6,37 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz), 6,26 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,23 (d, 2 H, $J = 4,9$ Hz), 4,81 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 2,39 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
193		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,43 - 7,37 (m, 2 H), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 7,18 - 7,14 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,06 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 7,02 - 7,00 (m, 2 H), 6,90 (dd, 1 H, $J = 2,1, 1,4$ Hz), 6,76 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,1$ Hz), 6,45 - 6,38 (m, 2 H), 6,24 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,20 - 5,18 (m, 2 H), 4,79 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,02 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

194		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,85 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,52 - 7,34 (m, 5 H), 7,19 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 7,11 (dd, 1 H, $J = 2,5, 1,7$ Hz), 6,97 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,90 (d, 1 H, $J = 2,1$ Hz), 6,78 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,1$ Hz), 6,42 (d amplio, 1 H, $J = 15,9$ Hz), 6,31 (dt, 1 H, $J = 15,9, 5,9$ Hz), 6,31 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,34 (dd, 1 H, $J = 16,0, 5,9$ Hz), 5,15 (dd, 1 H, $J = 16,0, 5,9$ Hz), 4,76 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,03 (s, 3 H), 1,58 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).
195		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,31 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,21 (dd, 1 H, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 7,08 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 7,06 - 6,98 (m, 5 H), 6,90 (d, 1 H, $J = 2,1$ Hz), 6,76 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,1$ Hz), 6,48 - 6,38 (m, 2 H), 6,23 (dd, 1 H, $J = 4,0, 2,5$ Hz), 5,19 - 5,18 (m, 2 H), 4,80 (c, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,00 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

196		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,38 - 8,36 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,38 - 7,28 (m, 3 H), 7,18 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,9 Hz), 6,99 - 6,97 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 6,84 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,48 - 6,38 (m, 2 H), 6,20 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,17 (d, 2 H, J = 3,0 Hz), 4,76 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 3,85 (s, 3 H), 1,61 (d, 3H, J = 6,8 Hz).
197		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,98 (s, 1 H), 7,98 - 7,88 (m, 2 H), 7,47 - 7,39 (m, 2 H), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,9 Hz), 7,16 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d; 1 H, J = 2,1 Hz), 6,76 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,47 - 6,37 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,16 (d, 1 H, J = 4,7 Hz), 4,79 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 1,62 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).

198		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,91 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,47 - 6,38 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 4,81 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 2,53 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H, J = 6,8 Hz).
199		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7,52 (s, 1 H), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,26 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,79 (s, 1 H), 6,69 - 6,67 (m, 2 H), 6,40 (dt, 1 H, J = 16,0, 5,4 Hz), 6,35 (d ampio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,22 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,14 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,34 (c, 1 H, J = 6,7 Hz), 2,29 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,37 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).

200		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,12 - 7,08 (m, 3H), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,8 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,79 (s, 1 H), 6,71 - 6,67 (m, 2 H), 6,40 (dt, 1 H, J = 16,0, 5,4 Hz), 6,35 (d amplio, 1 H, J = 16,0 Hz), 6,23 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,14 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,34 (c, 1 H, J = 6,7 Hz), 2,53 (s, 3 H), 1,38 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).
201		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,73 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,25 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,9 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 2,5, 1,7 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,78 (dd, 1 H, J = 4,0, 1,7 Hz), 6,46 - 6,36 (m, 2 H), 6,21 (dd, 1 H, J = 4,0, 2,5 Hz), 5,18 (d, 2 H, J = 4,7 Hz), 2,43 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H).

Los Ejemplos 183, 184 y 187 son Ejemplos de referencia.

Ejemplo 202

Se mezcló el compuesto del Ejemplo 1 o el compuesto del Ejemplo 7 con alimento en polvo (CE-2, Japan Crea) de manera que contuviera un 0,1% del compuesto y se administró la mezcla a ratones db/db machos (7 semanas de edad) durante 2 semanas. El último día se recogió sangre de la vena de la cola y se midió el azúcar en sangre con un Antosence II (Sankyo-Bayern).

El valor del azúcar en sangre se redujo en un 70% en el caso de la administración de un 0,1% del compuesto del Ejemplo 1 y en un 34% en el caso del compuesto del Ejemplo 7, respectivamente. La cantidad total de administración del compuesto del Ejemplo 1 y del compuesto del Ejemplo 7 fue de 141 mg/kg y 151 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 203

Los compuestos de ensayo descritos en los Ejemplos (estos compuestos fueron preparados en forma libre a partir de una forma salina, una sal de sodio o una sal de calcio, de ser necesario) fueron disueltos o suspendidos en una solución al 0,5% de carboximetilcelulosa. Se hizo una administración oral forzada a ratones del compuesto de ensayo

ES 2 309 161 T3

para administrar una cantidad total de 30 mg/kg o de 100 mg/kg a ratones db/db machos (de 7 a 8 semanas de edad) una vez al día durante 2 semanas. El último día, se añadió a la sangre recién recogida de la vena de la cola ácido perclórico para eliminar las proteínas y se midió luego el azúcar en sangre mediante la CII Test Waco para glucosa (Wako Pure Chemical Ind.).

Se calculó la actividad hipoglicémica mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Actividad hipoglicémica (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A: Nivel de azúcar en sangre del Vehículo (el último día)

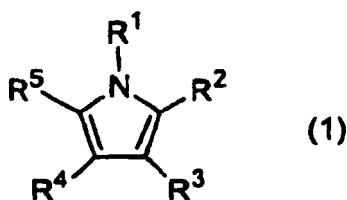
B: Nivel de azúcar en sangre del grupo al que se administró el compuesto de ensayo (el último día)

Compuesto de ensayo (Ej. N°)	Forma de sal	Dosificación (mg/kg)	Actividad hipoglicémica (%)
35	sal de Ca	100	53
39	sal de Na	100	65
53	libre	100	23
63	sal de Na	30	19
91	sal de Ca	30	55
92	sal de Ca	30	46
104	sal de Ca	30	58
110	sal de Na	30	17
111	sal de Na	30	61
126	sal de Na	30	56
128	sal de Na	100	27
135	libre	100	16
139	sal de Na	100	55
142	sal de Na	100	55
143	libre	30	21
155	sal de Ca	30	57
158	sal de Ca	30	24
165	sal de Na	100	68
171	sal de Na	100	20
179	libre	30	22
186	sal de Ca	30	44
191	sal de Ca	30	15
199	sal de Ca	30	22
201	sal de Ca	30	18

El derivado de pirrol (1) o (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede ser usado como agente antidiabético, como detención de la diabetes mellitus o como agente controlador del azúcar en sangre.

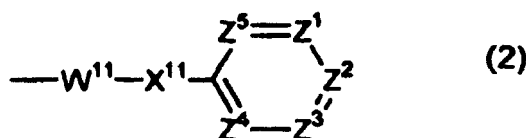
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirrol de fórmula genérica (1):



donde

R¹ es de fórmula (2):



[donde

X¹¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

W¹¹ es un alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄ o un halógeno; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄ o un halógeno; o alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄ o un halógeno;

cualquiera de Z¹ y Z² es un átomo de carbono sustituido por la fórmula: -X¹-Y¹-COR⁶ (donde X¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre);

Y¹ es alquilenos C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno o ciano; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno o ciano; o alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno o ciano; y

R⁶ es hidroxilo; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄); y el otro es un átomo de carbono sustituido por hidrógeno; hidroxilo; un halógeno; ciano; carbamilo; alquilaminocarbonilo C₂₋₅; dialquilaminocarbonilo C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno); y

Z³, Z⁴ y Z⁵ son independientemente los unos de los otros un átomo de carbono sustituido por hidrógeno; hidroxilo; un halógeno; ciano; carbamilo; alquilaminocarbonilo C₂₋₅; dialquilaminocarbonilo C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno];

cualquiera de R² y R³ son de fórmula: -W²¹-A²¹ (donde W²¹ es alquilenos C₁₋₆ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄ o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquilenos puede formar un carbonilo; alquilenos C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, donde un resto de metileno en dicho alquilenos puede formar un carbonilo; -CONH-; o -CONHCH₂-; y

A²¹ es arilo C₆₋₁₂ no sustituido; arilo C₆₋₁₂ sustituido por alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, por aralquilo C₇₋₈ eventualmente sustituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, por fenoxi eventualmente sustituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o por alqueno C₃₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₇, dialquilaminocarbonilo C₃₋₁₄, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, dialquilsulfamoilo C₂₋₁₂, alqueno C₂₋₅, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄ o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, o por alqueno C₃₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₇, dialquilaminocarbonilo C₃₋₁₄, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, dialquilsulfamoilo C₂₋₁₂ o ciano; y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno; o un halógeno;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno; y

R⁵ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno,

o su sal.

2. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 1, donde Z¹ es un átomo de carbono sustituido por la fórmula: -X¹-Y¹-COR⁶ (donde X¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y¹ es alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; o alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; y R⁶ es hidroxilo; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄); y Z² es un átomo de carbono sustituido por hidrógeno; hidroxilo; un halógeno; ciano; carbamoilo; alquilaminocarbonilo C₂₋₅; dialquilaminocarbonilo C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno.

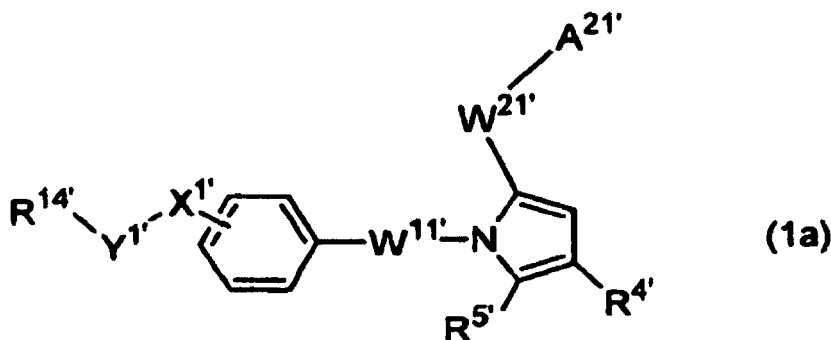
3. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 1, donde Z² es un átomo de carbono sustituido por la fórmula: -X¹-Y¹-COR⁶ (donde X¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y¹ es alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; o alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por un halógeno, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄, un halógeno o ciano; y R⁶ es hidroxilo; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄); y Z¹ es un átomo de carbono sustituido por hidrógeno; hidroxilo; un halógeno; ciano; carbamoilo; alquilaminocarbonilo C₂₋₅; dialquilaminocarbonilo C₃₋₉; alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₂₋₅, alquilcarbonilo C₂₋₅, aciloxi C₁₋₄, un halógeno, ciano, carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈; o alcoxi C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un halógeno.

4. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 2, donde R² es de fórmula: -W²¹-A²¹ (donde W²¹ es alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanilo C₁₋₄ o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquilo puede formar un carbonilo; alqueno C₂₋₅ eventualmente sustituido por

6. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 3, donde R² es de fórmula: -W²¹-A²¹ (donde W²¹ es alquileno C₁₋₆ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄ o un halógeno, donde un resto de metileno en dicho alquileno puede formar un carbonilo; alquilenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alqui-
55 lo C₁₋₄, donde un resto de metileno en dicho alquilenilo puede formar un carbonilo; -CONH-; o -CONHCH₂-; y A²¹ es arilo C₆₋₁₂ no substituido; arilo C₆₋₁₂ substituido por alquilo C₁₋₆ eventualmente substituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, por aralquilo C₇₋₈ eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, por alcoxi C₁₋₄ eventual-
60 mente substituido por hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₄, dialquilsulfamoilo C₂₋₈ o ciano, por fenoxi eventualmente substituido por alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halógeno alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o por alqueni-
alquilo C₃₋₄, hidroxilo, alcanoiloxi C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamoilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₇, dialquilaminocarbonilo C₃₋₁₄, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, dialquilsulfamoilo C₂₋₁₂,
65 alqueni- alquilo C₂₋₅, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄ o ciano; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de

oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxilo, alcanoiolo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamilo, alquilsulfamilo C₁₋₄, dialquilsulfamilo C₂₋₈ o ciano, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxilo, alcanoiolo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, carbamilo; alquilaminocarbonilo C₂₋₅, dialquilaminocarbonilo C₃₋₉, sulfamilo, alquilsulfamilo C₁₋₄, dialquilsulfamilo C₂₋₈ o ciano, o por alqueniolo C₃₋₄, hidroxilo, alcanoiolo C₁₋₄, un halógeno, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₁₂, carbamilo, alquilaminocarbonilo C₂₋₇, dialquilaminocarbonilo C₃₋₁₄, sulfamilo, alquilsulfamilo C₁₋₆, dialquilsulfamilo C₂₋₁₂ o ciano); y R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, alcanoiolo C₁₋₄ o un halógeno; o un halógeno.

7. Un derivado de pirrol de fórmula genérica (1a):



donde

R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o un halógeno;

R^{5'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ o un halógeno, o un halógeno;

R^{14'} es carboxilo;

X^{1'} es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, donde X^{1'} se une en una posición meta o para con respecto a W^{11'};

Y^{1'} es alquilenilo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno; alqueniolenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno; o alquiniolenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno;

W^{11'} es alquilenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ o un halógeno; alqueniolenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ o un halógeno; o alquiniolenilo C₂₋₅ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ o un halógeno;

W^{21'} es alquilenilo C₁₋₄ en el cual el metileno puede formar carbonilo y dicho alquilenilo está eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄; alqueniolenilo C₂₋₅ en el cual el metileno puede formar carbonilo y dicho alqueniolenilo está eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄; -CONH-; o -CONHCH₂-; y

A^{21'} es arilo C₆₋₁₂ no substituido; arilo C₆₋₁₂ substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxilo, un halógeno, alcoxi C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, por un halógeno o dialquilamino C₂₋₁₂; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo mono- o diheterocíclico insaturado que contiene 1-3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre substituido por alquilo C₁₋₄ eventualmente substituido por hidroxilo, un halógeno, alcoxi C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈, por alcoxi C₁₋₄ eventualmente substituido, por dialquilamino C₂₋₈, por un halógeno, o por dialquilamino C₂₋₁₂.

8. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R^{5'} es hidrógeno.

9. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno.

10. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde X^{1'} es un enlace sencillo.

11. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde X^{1'} es un átomo de oxígeno.

ES 2 309 161 T3

12. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $X^{1'}$ es un átomo de azufre.

13. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxi o un halógeno.

14. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $Y^{1'}$ es metileno eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} .

15. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7 donde $W^{11'}$ es alquileo C_{2-5} no substituido, alquilenilo C_{2-5} no substituido o alquinileno C_{2-5} no substituido.

16. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $W^{11'}$ es propenileno.

17. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $W^{11'}$ es propenileno y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno.

18. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$.

19. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $W^{21'}$ es carbonilo.

20. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $W^{21'}$ es carbonilo y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno.

21. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} , por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, alcoxi C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8} , o por un halógeno o dialquilamino C_{2-12} .

22. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, o por alcoxi C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno.

23. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} .

24. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} .

25. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxi o un halógeno.

26. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxi o un halógeno.

27. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{11'}$ es alquileo C_{2-5} no substituido, alquilenilo C_{2-5} no substituido o alquinileno C_{2-5} no substituido.

28. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $W^{11'}$ es alquileo C_{2-5} no substituido, alquilenilo C_{2-5} no substituido o alquinileno C_{2-5} no substituido.

29. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{11'}$ es propenileno.

30. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno.

31. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$.

32. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$.

33. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo.

34. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo y $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno.

35. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} eventualmente substituido por un halógeno, o por alcoxi C_{2-4} eventualmente substituido por un halógeno.

36. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno, o por alcoxi C_{1-4} eventualmente sustituido por un halógeno.

37. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenileno e Y^{1'} es alquileo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxí o un halógeno.

38. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{1'} es propenilo, X^{1'} es un átomo de oxígeno e Y^{1'} es alquileo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi o un halógeno.

39. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno y $W^{21'}$ es carbonilo, -CONH-, -CONHCH₂- o -C(=O)CH₂- e $Y^{1'}$ es alquileno C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₂₋₄, hidroxi o un halógeno.

40. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $X^{1'}$ es un oxígeno, $W^{21'}$ es carbonilo, -CONH-, -CONHCH₂- o -C(=O)CH₂- e $Y^{1'}$ es alquileo C₁₋₄ eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno.

41. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo e $Y^{1'}$ es metileno eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} .

42. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno y $Y^{1'}$ es metileno eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} .

43. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, A^{21'} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁₋₄ e Y^{1'} es alquileno C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno.

30 44. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} , $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileno C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxilo o un halógeno.

45. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenilo, W^{21'} es carbonilo, -CONH-, -CONHCH₂- o -C(=O)CH₂- e Y^{1'} es alquileo C₁₋₄ eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo o un halógeno.

46. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno e $Y^{1'}$ es alquileo C_{1-4} eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí o un halógeno.

47. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenilo, W^{21'} es carbonilo e Y^{1'} es metileno eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄.

45 48. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenilo, W^{21'} es carbonilo, X^{1'} es un átomo de oxígeno e Y^{1'} es metileno eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄.

49. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente substituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C_{1-4} .

50. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenileno, X^{1'} es un átomo de oxígeno, Y^{1'} es metileno eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ y A^{21'} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁₋₄.

51. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{21'} es carbonilo, Y^{1'} es metileno eventualmente substituido por alquilo C₁₋₄ y A^{21'} es fenilo no substituido o fenilo substituido por alquilo C₁₋₄.

60 52. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{21'} es carbonilo, X^{1'} es un átomo de oxígeno, Y^{1'} es metileno eventualmente sustituido por alquilo C₁₋₄ y A^{21'} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁₋₄.

53. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenilo, W^{21'} es carbonilo y A^{21'} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁₋₄.

54. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde R^{4'} y R^{5'} son hidrógeno, W^{11'} es propenilo, W^{21'} es carbonilo, X^{1'} es un átomo de oxígeno y A^{21'} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁₋₄.

ES 2 309 161 T3

55. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} .

5 56. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 7, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son hidrógeno, $W^{11'}$ es propenileno, $W^{21'}$ es carbonilo, $X^{1'}$ es un átomo de oxígeno, $Y^{1'}$ es metileno eventualmente sustituido por alquilo C_{1-4} y $A^{21'}$ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alquilo C_{1-4} .

10 57. El derivado de pirrol o su sal según la reivindicación 1, que es ácido (2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-metilbenzoyl)-1H-pirrol-1-il]prop-1-enil}fenoxi)propiónico.

58. Una composición farmacéutica que contiene el derivado de pirrol o su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

15 59. Un agente antidiabético o una detención de la diabetes mellitus consistente en el derivado de pirrol o su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

20 60. Un agente antidiabético de tipo II o una detención de la diabetes mellitus de tipo II consistente en el derivado de pirrol o su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

61. Un agente controlador del azúcar en sangre consistente en el derivado de pirrol o su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57.

25 62. Uso del derivado de pirrol o de su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la preparación de un agente antidiabético o de una detención para la diabetes mellitus.

63. Uso del derivado de pirrol o de su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la preparación de un agente antidiabético de tipo II o de una detención para la diabetes mellitus de tipo II.

30 64. Uso del derivado de pirrol o de su sal según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57 para la preparación de un agente controlador del azúcar en sangre.

35

40

45

50

55

60

65