1
369

Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-064455- -00010-0000
Fec: 2007-02-14 15:15:33 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Fol: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 310

COD: 008

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA
EXPEDIENTE Nº 02064455
TITULO: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS QUE TIENEN ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS, HICOLESTERÓLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.
SOLICITANTE: CADILA HEALTHCARE LIMITED
FECHA SOLICITUD: 25 DE JULIO DE 2002

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 5 de octubre de 2006, cuya prórroga fue solicitada en el debido momento y vence 19 de febrero de 2007 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

En procura de superar las objeciones relativas a la claridad, la excepción a la patentabilidad y la unidad de invención que señala la Superintendencia de Industria y Comercio, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han precisado los radicales, se han eliminado las reivindicaciones que se referían al método de tratamiento y se reivindican los compuestos intermediarios que intervienen en el proceso de producción del compuesto de fórmula (I) y ahora se encuentran

perfectamente definidos de acuerdo con los radicales que se mencionan para la fórmula (I).

El nuevo capítulo reivindicatorio se modifica en virtud del artículo 34 toda vez que constituye una delimitación de la invención que no implica una ampliación del objeto divulgado inicialmente. Como el examinador podrá corroborar los radicales tal como ahora se definen en la reivindicación 1 estaban incluidos dentro del listado de opciones a las que habla referencia la reivindicación 1 original.

Claridad

- La Superintendencia de Industria y Comercio ha determinado que el capítulo reivindicatorio no es claro ya las definiciones de los radica es muy amplia y especulativa.

En primer lugar respetuosamente queremos hacer énfasis en que la amplitud de las reivindicaciones no es mencionada en la Decisión 486 y de ninguna manera el que las reivindicaciones sean amplias puede ser considerado como el no cumplimento de un requisito que establezca la mencionada Decisión.

Mientras los términos expresados en las reivindicaciones sean los usuales en el campo técnico y un experto en la materia pueda realizar una comparación de la invención reivindicada contra el estado de la técnica y pueda establecer si un objeto está o no dentro del alcance de dichas reivindicaciones, la invención es clara y el hecho que abarque un amplio grupo de compuestos no puede ser causal de negación toda vez que la excesiva amplitud de una reivindicación no es causal de negación siempre y cuando se cumpla con el requisito de unidad de invención que sin duda cumplen la totalidad de compuestos que se derivan de la fórmula Markush definida como fórmula (I) en la reivindicación 1.

Con todo respeto, es importante que esa Superintendencia limite el alcance de las

reivindicaciones a la invención que el solicitante reclama y que cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, y no según su parecer y de manera arbitraria a lo que esa Superintendencia considera debería reclamarse.

Lamentamos contradecir el punto de vista de ese Despacho pero especulativo resulta el concepto técnico que emite pues sin ninguna razón, pues no ha demostrado que el estado de la técnica exista si quiera un compuesto que caiga dentro del "tan amplio alcance de la reivindicación 1". En este sentido, la limitación que impone al solicitante resulta un hecho arbitrario y especulativo, pues parte del supuesto que indicar posibles opciones representadas por un radical se esta abarcando materia que no le corresponde al solicitante, cuando al reivindicar la fórmula Markush con todos los posible radicales el solicitante está divulgando algo novedoso como es el establecimiento de la fórmula misma. Adicionalmente, la Superintendencia de Industria y Comercio se extralimita en sus funciones al establecer que es especulativo que toda esa cantidad de radicales puedan dar un compuesto idóneo, primero porque la eficacia de la invención no es requisito para la patentabilidad, si la invención no funciona o no puede ser comercializada es campo del INVIMA que cuenta con mecanismos de verificación en este sentido y no de la División de Nuevas Creaciones.

Así las cosas, y sujetándonos estrictamente a la norma, si una reivindicación es clara, como lo son las reivindicaciones de la presente invención, las reivindicaciones no pueden ser objeto de rechazo porque su alcance sea muy "amplio". Si el alcance es muy amplio de ninguna manera puede ser otro factor de subjetividad en el análisis, si el alcance es muy amplio debe demostrarse que es muy amplio pues abarca materia que ya estaba en el estado de la técnica y desde ese punto de vista un cuestionamiento de la novedad o del nivel inventivo son las únicas razones que establece la norma vigente para que el solicitante limite su invención.

No obstante, dado que la tendencia de ese Despacho es que la amplitud de una reivindicación sea tratada como un falta de claridad aún cuando cualquier entiende cual es el alcance de la invención reivindicada, el solicitante limita su reclamación al nuevo

capítulo reivindicatorio anexo a este memorial.

- En el nuevo capítulo se ha eliminado la reivindicación 5 por lo cual la objeción que se refería a dicha reivindicación ha sido superada y se ha modificado la reivindicación 15 original (nueva reivindicación 8).

- En cuanto al título, este ha sido modificado a "COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS QUE TIENEN ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS, HICOLESTERÓLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN."

Como la Superintendencia de Industria y Comercio puede observar se ha eliminado toda mención al uso y consideramos que el nuevo título se adapta a la materia reivindicada toda vez que se refiere a heterociclos y la fórmula I y las de los compuestos intermediarios definen un anillo de 5 átomos donde uno de ellos es nitrógeno, con lo cual es posible hablar de un heterociclo. El solicitante demuestra que dichos heterociclos tienen actividad hipolipidémicas e hicolesterólicas. Adicional a los compuestos, la solicitud hace mención al método para su producción y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

En este orden de ideas no vemos como podría ser modificado el título, pero si esa Superintendencia considera que existe uno mejor, nos manifestamos para que se sienta libre de colocar uno que considere más apropiado.

Excepciones a la patentabilidad

Todas las reivindicaciones de método terapéutico han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio con lo que se considera superada la objeción relacionada con este tema.

5

5B

Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

Unidad de Invención

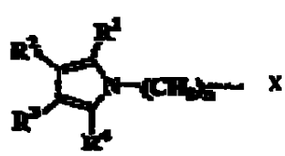
En relación con la unidad de invención no es claro a que se refiere el cuestionamiento, si la diversidad de moléculas resultantes de la reivindicación 1 o a la reivindicación de los intermediarios.

Por tal razón, en un primer intento por superar esta objeción ha limitado la definición de los radicales y dicha limitación ha sido incluida dentro de la definición de los intermediarios que se reivindican y que hacen parte del procedimiento para producir el compuesto de fórmula (I).

Dado que existe una conexión estrecha entre el proceso para producir el compuesto de fórmula (I), los compuestos intermediarios que en ella intervienes y el compuesto final que se produce a partir de dichos compuestos, el solicitante ha incluido las reivindicaciones 17 a 22 donde se reclaman los intermediario y los procesos para su producción que bien pueden considerarse un paso adicional del proceso para producir el compuesto de fórmula (I).

No obstante, el solicitante desea recordar que es posible que la Superintendencia de Industria y Comercio realice un concesión parcial y si definitivamente su dictamen establece que estos intermediarios no puede ser incluidos en la misma solicitud, se opte por informar, haciendo uso del artículo 45 al solicitante para que el modifique el capítulo reivindicatorio eliminando los compuestos en cuestión, o por una concesión parcial de las reivindicaciones 1 a 16.

Completando las medidas enunciadas anteriormente, el solicitante presenta una solicitud divisional en la que cubre las moléculas intermediarias bajo una solicitud cuya primera reivindicación se refiere a una molécula de la fórmula:



Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

Donde la única diferencia entre los compuestos 1c, 1e y 1h es el radical X que puede ser seleccionado del grupo compuesto por un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, grupos P-toluenosulfonato, O, S o NR9, donde R9 representa hidrógeno, alquilo (C1-C12), o grupos arilo.

En vista de los argumentos expuestos, se solicita respetuosamente a la Oficina de Patentes Colombiana retirar todas las objeciones.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
MRO/srch

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE	Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Ahmadabad -380 015, Gujarat, India Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India Lugar de Constitución: India Teléfono: Fax: E. Mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☒ NÚMERO_____
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 02064455

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio.

Se modifica el título como: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS QUE TIENEN ACTIVIDADES HIPOLIPIDÉMICAS, HICOLESTERÓLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTINENEN

6) Comprobante de pago No. 07-9,218 de Enero 31 de 2007

7) Anexos:
☒ Comprobante de la tasa
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)
Nombre:DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

Firma
C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

p-447

P 297

8

596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-064455- -00010-0000
Fec: 2007-02-14 16:16:39 Dep: 8020 NUEGRBACIONES
Tra: 2 PATENTES
Cue: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 9.218
FECHA : ENERO 31 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	51031841	31/01/2007	3,077,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.
		TOTAL : $	99,000.00

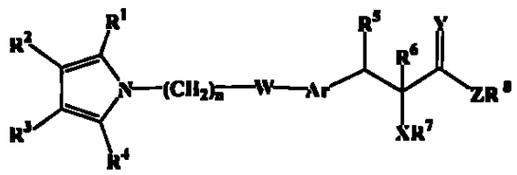
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula (I):



(I)

Sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, donde R^2 y R^3 representan hidrogeno, y R^1 representa un alquilo (C_1-C_3), R^4 representa:

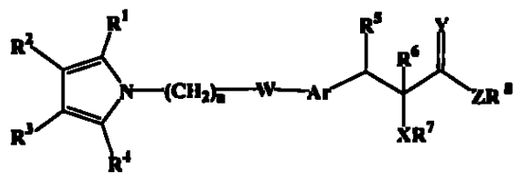
- Un cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son seleccionados a partir de los grupos alquilo (C_1-C_3) y halo;
- Un grupo arilo seleccionado a partir de un grupo fenilo o naftilo opcionalmente substituidos, donde los sustituyentes sobre dicho grupo arilo son seleccionados a partir de hidroxilo, tio, alquilo (C_1-C_3), ciano, fenilo, naftilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, benzo[1,3]dioxilo, alquilo (C_1-C_3) tio, tioarilo, cicloalquiloxialquilo, derivados alquil (C_1-C_3) sulfenilo, derivados aril sulfenilo, alquil (C_1-C_3) sulfonilo, aril sulfonilo derivados; donde los grupos arilo de arilsulfonilo y arilsulfenilo son seleccionados a partir de los grupos fenilo y naftilo;
- Un grupo heteroarilo seleccionado a partir de grupos tienilo, furilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo opcionalmente sustituidos; donde los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo son seleccionados a partir de los grupos halo y alquilo (C_1-C_3);

n representa un número entero 2; W representa O; Ar representa un grupo fenilo no sustituido; R^5 y R^6 representan ambos hidrogeno; X representa O;

R^7 representa un alquilo preferiblemente metilo o etilo; Y representa O; Z representa oxigeno o -NH; R^8 representa hidrogeno, o un grupo alquilo seleccionado a partir de los grupos metilo y etilo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de Li, Na, Ca, Mg, lisina, arginina, guanidina, y sus derivados, trometamnina, dietanolamina, colina, amonio, sales de amonio sustituidos por sales de aluminio.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I),



(I)

Como se definió en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, excipiente o solvato.

4. Una composición farmacéuticamente de acuerdo a la reivindicación 3 en la forma de una tableta, cápsula, polvo, gránulo, melaza, solución o suspensión.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 3, en combinación con sulfonil urea, biguanida, inhibidor de angiotensina II, aspirina, inhibidor α-glicosidasa, insulina secretagoga, insulina, inhibidor β-sitosterol, inhibidor de reductosa HMG CoA, fibrato, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol o probucol que se puede administrar junto o dentro de tal período con el fin de que actúen sinérgicamente en el paciente que necesidad de ello.

6. Una composición farmacéutica que comprende, un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, como un ingrediente fijo y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, excipiente o solvato.

7. Una composición farmacéutica que comprende, un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, gránulo, melaza, solución o suspensión.

8. Una combinación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, en combinación con sulfonil urea, biguanida, inhibidor de angiotensina II, inhibidor de α-glicosidasa, insulina secretagoga, insulina, inhibidor de β-sitosterol, inhibidor de reductasa HMG CoA fibrato, ácido nicotínico colesteramina, colestipol, o probucol, que se puede administrar junto o dentro de tal periodo con el fin de que actúen sinérgicamente en un paciente necesitado de ello.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que es seleccionado de:

(±) etil -3-{4-[2- pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2- pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2- pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2,5-(diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2,5-(diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2,5-(diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-(4-{2-[2- isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-(4-{2-[2- isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-(4-{2-[2- isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3- (4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-(isopropilrrol- 1-il]etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil -3- (4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-(isopropilrrol- 1-il]etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil -3- (4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-(isopropilrrol- 1-il]etoxi} fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il]etoxi}fenil-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il]etoxi}fenil-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il]etoxi}fenil-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-(4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi} fenil -2- etoxipropanoato

(+) etil-3-(4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi} fenil -2- etoxipropanoato

(-) etil-3-(4-{2-[2-(4-flurofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi} fenil -2- etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il) propoxi]fenil-2 etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)

14
582

propoxi]fenil-2 etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il) propoxi]fenil-2 etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2-isopropil)-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2-isopropil)-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2-isopropil)-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2- etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2- etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il) etoxi] fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil-3-(4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-(4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-(4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-(4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1- il]etoxi]fenil-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-(4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1- il]etoxi]fenil-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-(4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1- il]etoxi]fenil-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-2-(5-metil-2-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-2-(5-metil-2-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-2-(5-metil-2-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-2-(5-metil-3-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-2-(5-metil-3-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-2-(5-metil-3-fenilpirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(±) metil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(+) metil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(-) metil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(±) propil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(+) propil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(-) propil-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato

(±) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil -3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1- il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il]etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}- 2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}- 2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}- 2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1- il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-{4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-{4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-{4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-{2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-{2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(-)etil-3-{4-[2-{2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-{5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(naftaleno-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(naftaleno-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(naftaleno-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-3-benziloxi-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-3-benziloxi-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-3-benziloxi-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±)etil-3-{4-[2-(5-metil-2(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+)etil-3-{4-[2-(5-metil-2(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

595 28

(-)etil-3-{4-[2-(5-metil-2(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2- etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

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

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3- {4- [2- (5-metil-2-(quinolin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3- {4- [2- (5-metil-2-(quinolin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3- {4- [2- (5-metil-2-(quinolin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-2-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-3-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-3-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil-3-{4- [2- (5-metil-2- (piridin-3-il) (pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

Etil (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-(fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-enoato

Etil (E)3-{4-[2-(5-metil-2-(fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-enoato

Etil (Z)3-{4-[2-(5-metil-2-(fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-enoato

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

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

(±) Ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(+) Ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(-) Ácido 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(±) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-(4-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-

etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2 etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2 etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2 etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2- etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2- etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2- etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus

sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y

606
39

sus sales farmacéuticamente aceptables.
(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-{2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi}fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-{4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ácido (±) 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbomoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbomoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbomoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamcnte aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil Pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-{5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus

sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-1´-(tolueno-4-sulfonil)-1H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-1´-(tolueno-4-sulfonil)-1H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-1´-(tolueno-4-sulfonil)-1H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-{4-metanesulfinil-fenil)pirrol-1-il) etoxi] fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanesulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus

sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéutica mente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isoproxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptable.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isoproxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptable.

(±) Ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmaceuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmaceuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmaceuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmaceuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Acido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(±) Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(+) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(-) Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Acido (E/Z)3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-anoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Acido (E)3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-anoico y sus sales farmacéuticamente aceptables; y

Acido (Z)3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxiprop-2-anoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de Li, Na, Ca, Mg, lisina, arginina, guanidina, y sus derivados, trometamina, dietanolamina, colina, amonio, sales de amonio sustituidas, o sales de aluminio.

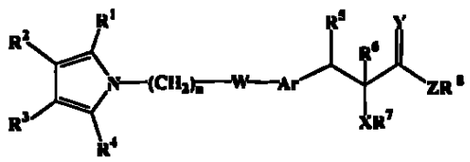
11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se definió en la reivindicación 9, y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyentes, o excipientes, o solvato.

12. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 11, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, gránulos melaza, solución o suspensión.

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se definió en la reivindicación 12, y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyentes, excipientes o solvato.

14. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 13, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, melaza, gránulos, solución o suspensión.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1,



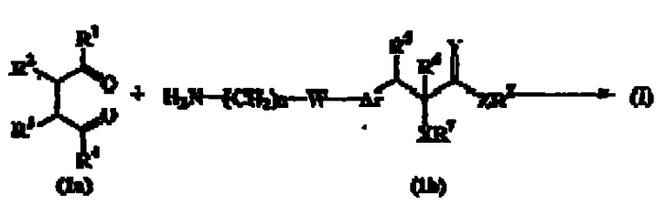
(I)

Sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, donde R^2 y R^3 representan hidrogeno, y R^1 representa un alquilo (C_1-C_3), R^4 representa:

- Un cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son seleccionados a partir de los grupos alquilo (C_1-C_3) y halo;
- Un grupo arilo seleccionado a partir de un grupo fenilo o naftilo opcionalmente substituidos, donde los sustituyentes sobre dicho grupo arilo son seleccionados a partir de hidroxilo, tio, alquilo (C_1-C_3), ciano, fenilo, naftilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, benzo[1,3]dioxilo, alquilo (C_1-C_3) tio, tioarilo, cicloalquiloxialquilo, derivados alquil (C_1-C_3) sulfenilo, derivados aril sulfenilo, alquil (C_1-C_3) sulfonilo, aril sulfonilo derivados; donde los grupos arilo de arilsulfonilo y arilsulfenilo son seleccionados a partir de los grupos fenilo y naftilo;
- Un grupo heteroarilo seleccionado a partir de grupos tienilo, furilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo opcionalmente sustituidos; donde los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo son seleccionados a partir de los grupos halo y alquilo (C_1-C_3);

n representa un número entero 2; W representa O; Ar representa un grupo fenilo no sustituido; R5 y R6 representan ambos hidrogeno; X representa O; R7 representa un alquilo preferiblemente metilo o etilo; Y representa O; Z representa oxigeno o -NH; R8 representa hidrogeno, o un grupo alquilo seleccionado a partir de los grupos metilo y etilo; que comprende:

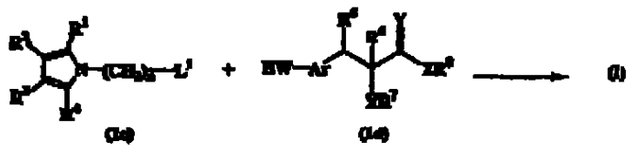
a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia), todos los símbolos son como se definió anteriormente,



(Ia) (Ib) (I)

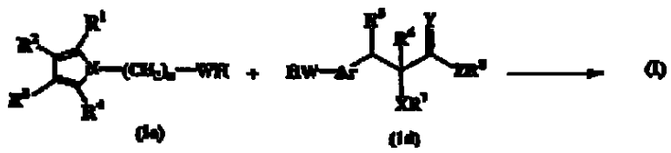
Con un compuesto de fórmula (Ib) que puede ser racímico o quiral, donde todos os símbolos son como se definió anteriormente para producir un compuesto de fórmula general (I);

b. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ic) todos los símbolos son como se definió en la reivindicación 17,



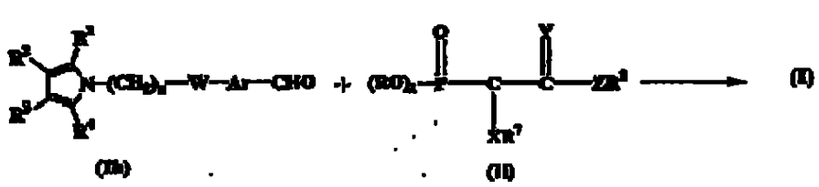
con un compuesto de fórmula (Id) que puede ser racímico o quiral, donde todos los símbolos son como se definió anteriormente para producir un compuesto de fórmula general (I);

c. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ie) todos los símbolos son como se definió en la reivindicación 19,



con un compuesto de fórmula (Id) que puede ser racémico o quiral, donde W es particularmente O ó S y todos los otros símbolos son como se escribió anteriormente.

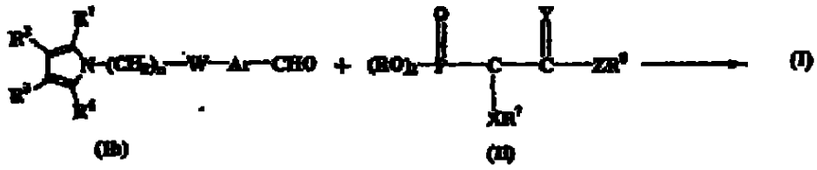
d. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ih) todos los símbolos son como se definió en la reivindicación 21,



Donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, con un

compuesto de fórmula (Ii) que puede ser quiral o racémico, donde todos los símbolos son como se definió anteriormente para producir un compuesto de fórmula general(I); R representa alquilo(C_1-C_8)y otros símbolos son como se definió anteriormente y para ver un compuesto de fórmula (I) donde R^5 Y R^6 forman juntos un enlace y otros símbolos como se definió anteriormente y;

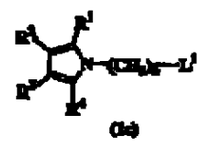
e. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ih) todos los símbolos son como se definió en la reivindicación 21,



Donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (Ii) el cual puede ser quiral o racémico, donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y R representa alquilo (C_1-C_8) para lograr un compuesto de fórmula (I) donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y ; R^5 Y R^6 forman juntos un enlace seguido de reducción del enlace doble formado por juntos por R^5 Y R^6.

16. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 15, que comprende llevar acabo una o más de las siguientes etapas opcionales:
    i. Convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto adicional de fórmula (I);
    ii. Remover cualquier grupo protector;
    iii. Resolver la mezcla racémica en enatiómeros puros mediante los métodos conocidos y;
    iv. Preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estos.

17. El compuesto intermediario del proceso definido en la reivindicación 15 o 16 de fórmula (Ic):



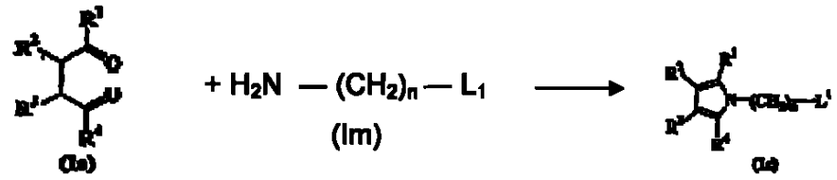
Donde R^2 y R^3 representan hidrogeno, y R^1 representa un alquilo (C_1-C_3), R^4 representa:

- Un cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son seleccionados a partir de los grupos alquilo (C_1-C_3) y halo;
- Un grupo arilo seleccionado a partir de un grupo fenilo o naftilo opcionalmente substituidos, donde los sustituyentes sobre dicho grupo arilo son seleccionados a partir de hidroxilo, tio, alquilo (C_1-C_3), ciano, fenilo, naftilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, benzo[1,3]dioxilo, alquilo (C_1-C_3) tio, tioarilo, cicloalquiloxialquilo, derivados alquil (C_1-C_3) sulfenilo, derivados aril sulfenilo, alquil (C_1-C_3) sulfonilo, aril sulfonilo derivados; donde los grupos arilo de arilsulfonilo y arilsulfenilo son seleccionados a partir de los grupos fenilo y naftilo;
- Un grupo heteroarilo seleccionado a partir de grupos tienilo, furilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo opcionalmente sustituidos; donde los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo son seleccionados a partir de los grupos halo y alquilo (C_1-C_3);

n representa un número entero 2; y L^1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos P-toluenosulfonato.

18. Un proceso para la preparación del compuesto de intermediario de la fórmula (Ic) según se define en la reivindicación 17, que comprende

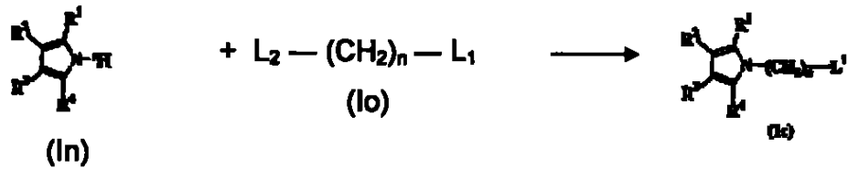
a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ia), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(Im)

Con un compuesto de fórmula (Im) donde L^1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos p-toluenosulfonato, y todos los símbolos son como se definió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (Ic);

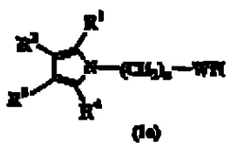
b. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (In), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(In) (Io)

Con un compuesto de fórmula (Io) donde L_1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos p-toluenosulfonato, y todos los símbolos son como se definió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (Ic).

19. El compuesto intermediario del proceso definido en la reivindicación 15 o 16 de fórmula (Ie):



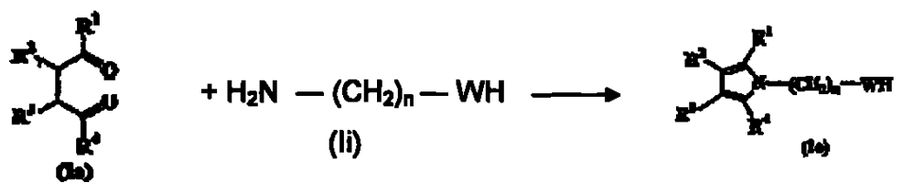
Donde R^2 y R^3 representan hidrogeno, y R^1 representa un alquilo (C_1-C_3), R^4 representa:

- Un cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son seleccionados a partir de los grupos alquilo (C_1-C_3) y halo;
- Un grupo arilo seleccionado a partir de un grupo fenilo o naftilo opcionalmente substituidos, donde los sustituyentes sobre dicho grupo arilo son seleccionados a partir de hidroxilo, tio, alquilo (C_1-C_3), ciano, fenilo, naftilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, benzo[1,3]dioxilo, alquilo (C_1-C_3) tio, tioarilo, cicloalquiloxialquilo, derivados alquil (C_1-C_3) sulfenilo, derivados aril sulfenilo, alquil (C_1-C_3) sulfonilo, aril sulfonilo derivados; donde los grupos arilo de arilsulfonilo y arilsulfenilo son seleccionados a partir de los grupos fenilo y naftilo;
- Un grupo heteroarilo seleccionado a partir de grupos tienilo, furilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo opcionalmente sustituidos; donde los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo son seleccionados a partir de los grupos halo y alquilo (C_1-C_3);

n representa un número entero 2; W representa O.

20. Un proceso para la preparación del compuesto de intermediario de la fórmula (Ie) según se define en la reivindicación 19, que comprende

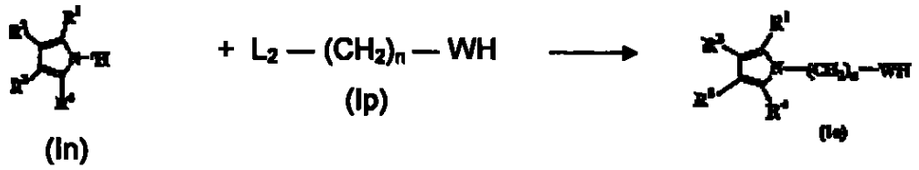
a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ia), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



Con un compuesto de fórmula (Ii) donde todos los símbolos son como se

definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (Ie)

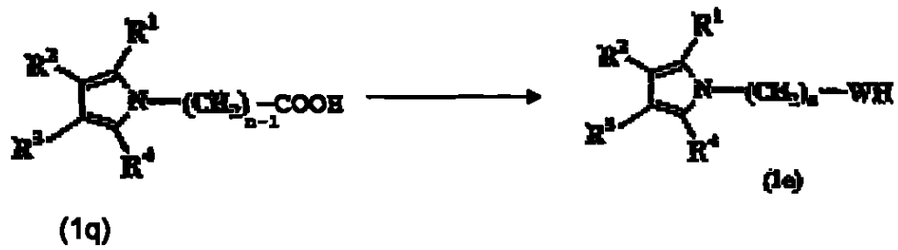
b. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (In), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(In) + $L_2 - (CH_2)_n - WH$ (Ip) → (Ie)

Con un compuesto de fórmula (1p) donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (Ie); y

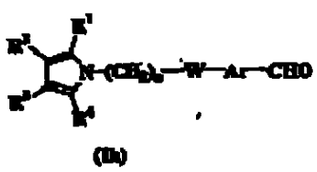
c. Reducir el compuesto de fórmula general (Iq), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(1q) → (1e)

para dar compuesto a la fórmula (1e) donde W es O.

21. El compuesto intermediario del proceso definido en la reivindicación 15 o 16 de fórmula (Ih):



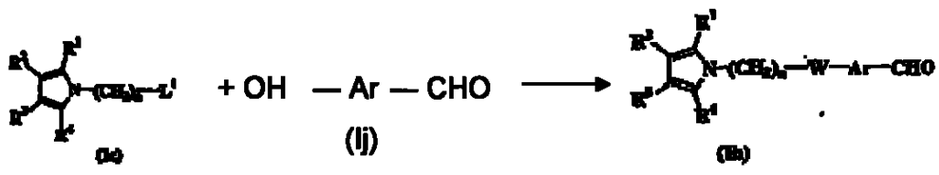
Donde R^2 y R^3 representan hidrogeno, y R^1 representa un alquilo (C_1-C_3), R^4 representa:

- Un cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido donde los sustituyentes son seleccionados a partir de los grupos alquilo (C_1-C_3) y halo;
- Un grupo arilo seleccionado a partir de un grupo fenilo o naftilo opcionalmente substituidos, donde los sustituyentes sobre dicho grupo arilo son seleccionados a partir de hidroxilo, tio, alquilo (C_1-C_3), ciano, fenilo, naftilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, benzo[1,3]dioxilo, alquilo (C_1-C_3) tio, tioarilo, cicloalquiloxialquilo, derivados alquil (C_1-C_3) sulfenilo, derivados aril sulfenilo, alquil (C_1-C_3) sulfonilo, aril sulfonilo derivados; donde los grupos arilo de arilsulfonilo y arilsulfenilo son seleccionados a partir de los grupos fenilo y naftilo;
- Un grupo heteroarilo seleccionado a partir de grupos tienilo, furilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo opcionalmente sustituidos; donde los sustituyentes sobre el grupo heteroarilo son seleccionados a partir de los grupos halo y alquilo (C_1-C_3);

n representa un número entero 2; W representa O; y Ar representa un grupo fenilo no sustituido.

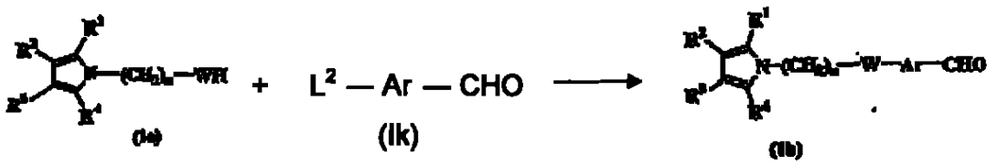
22. Un proceso para la preparación del compuesto de intermediario de la fórmula (Ih) según se define en la reivindicación 21, que comprende:

a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ic) como se describió en la reivindicación 17,



Con un compuesto de fórmula general (lj), donde Ar es como se definió anteriormente;

b. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1e) como se describió en la reivindicación 19,



Con un compuesto de fórmula (lk), donde L2 es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, broma o yodo y Ar es como se definió anteriormente.

68

635

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1) SOLICITUD DE:

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2) SOLICITANTE	Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Ahmadabad -380 015, Gujarat, India Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India Lugar de Constitución: India	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT: ☒ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO_____
	Teléfono: **Fax:** **E. Mail:**	
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ

4) CONVERSION	**5) DIVISION**	**6) FUSION**
Expediente No._____	Expediente No.: 02064455 A	Expediente No._____
De:_____	No. de divisionales: 1	Expediente No._____
A._____		

7) Comprobante de pago N°.

8) Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☐ Poderes, si fuere el caso.
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
☐ Copia de la solicitud divisional.

9)

N MBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN **FIRMA:** _____
C.C. 41.654.882 de Bogotá **TP** 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F05

PETITORIO

69
636

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNIC DE REGISTRO DE S LICITUD DE PATENTE 2000-3

02064455 A

S LICITUD DE:	
☒ **PATENTE DE INVENCIÓN**	☐ **PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD**

2) SOLICITANTE (71)	Nombre: CADILA HEALTHCARE LIMITED Dirección: Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Ahmadabad -380 015, Gujarat, India Nacionalidad o Domicilio: Gujarat, India Lugar de Constitución: India Teléfono: Fax: E. Mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. LOHRAY, Braj Bhushan 2. LOHRAY, Vidya Brushan 3. BAROT, Vijay Kumar Gajubhai 4. RAVAL, Saurin Khimshanker 5. RAVAL, Peeti Saurin 6. BASU, Sujay Dirección: **Todos los anteriores:** Zydus Towers, Satellite Cross Roads, Ahmadabad -380 015, Gujarat, India Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores: hindúes	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO

5)Título (54) COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS QUE TIENEN ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMICAS, HOPOCOLESTERÓLICAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

6) Clasificación Internacional (51)

7) PRIORIDAD	**33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
SI ☒ **NO** ☐	**INDIA**	**JULIO 26, 2001**	**711/MUM/2001**

8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 Meses ☐ 12 Meses ☐ 18 Meses ☐ Otro ☐

9)

9

10) **ANEX S**

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad

☐ Certificado de existencia representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☐ Poderes, si fuera el caso

☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☒ Descripción de la invención

☒ Una o más reivindicaciones

☐ Dibujos y/o planos

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐ Arte final 12 x 12

11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Formdiv447

1947. 24 638

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-064455- -00010-0000
Fec: 2007-02-14 16:16:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Etc: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,129
FECHA : ENERO 22 DE 2007

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	50764135	19/01/2007	16,124,500.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

[redacted]: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

22
639

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-064455- -00010-0000
Fec: 2007-02-14 18:16:39 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Fre: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,194
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	50108904	19/10/2006	9,531,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82	INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130,000.00
			TOTAL : $	130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

275

640

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-064455- -00010-0000
Fec: 2007-02-14 15:16:33 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES
Fre: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,283
FECHA : ENERO 5 DE 2007

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	50963935	05/01/2007	9,909,300.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998	VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	5,000.00
			TOTAL : $	5,000.00

CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

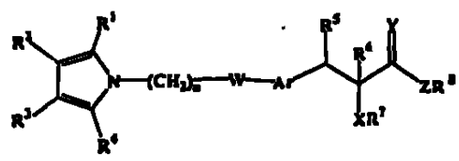
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

TITULO

compuestos heterocíclicos novedosos que tienen actividades hipolipidemicas, hipocolesterólicas, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

RESUMEN:

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de pirrol sustituido, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus eteroisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen. La invención tiene particularmente a compuestos de pirrol sustituido de la formula general (I), sus análogos, sus derivados, sus polimorfos, sus formas tautoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas que las contienen.

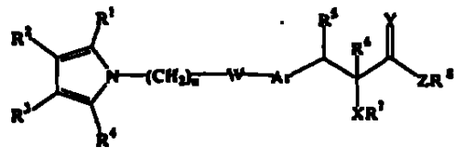


25
642

Esta invención también se relaciona con proceso para preparar tales compuestos, una composición que contiene tal compuesto y el uso de tal compuesto y la composición en medicina.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen. Más particularmente, la presente invención se relaciona con ácidos novedosos β-aril-α-propanoicos sustituidos de la formula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas que las contiene, el uso de estos compuestos en medicina y los intermediarios involucrados en su preparación.



(I)

La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de dichos compuestos anteriores novedosos, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que los contiene.

Los compuestos de la formula general (I) disminuyen o modulan los niveles de triglicéridos y/o niveles de colesterol y/o lipoproteína de baja densidad (LDL) y elevan los niveles de plasma HDL y de esta forma son útiles para el combate de diferentes condiciones médicas, en donde hay disminución (y elevación) es benéfica. De esta manera, se puede utilizar en el tratamiento y/o profilaxis de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesteremia, hipertensión, eventos de enfermedad aterosclerótica, restenosis vascular, diabetes y muchas otras condiciones relacionadas.

Los componentes de formula general (I) son útiles, para evitar y reducir el riesgo de desarrollar arterosclerosis, que conduce a enfermedades y condiciones tales como las enfermedades arterioscleróticas cardiovasculares, ataques, enfermedades coronarias del corazón, enfermedades cerebro vasculares, enfermedades vasculares periféricas y desordenes relacionados. Estos Compuestos de la formula general (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de desordenes metabólicos definidos genéricamente como síndrome X. Las formas características del síndrome X incluyen resistencia inicial a la insulina seguida por hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia deteriorada a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede conducir a diabetes melitus no dependiente de la insulina (NIDDM, diabetes tipo 2), que se caracteriza por hiperglicemia, que si no se controla puede conducir a complicaciones neoticas o desordenes metabólicos causados por la resistencia a la insulina. La diabetes menos considerada por estar asociada solo con el metabolismo de la glucosa, sino que también afecta parámetros anatómicos y fisiológicos, la intensidad de la cual variara dependiendo de las etapas/duración y severidad del estado diabético. Los

78
615

compuestos de esta invención también son útiles en la prevención, detención o disminución de la proyección o reducción del riesgo de los desordenes anteriormente mencionados junto con las resultantes enfermedades secundarias tales como enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis, aterosclerosis; retinopatía diabética, neuropatía diabética y enfermedad renal que incluye neuropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva y enfermedades renales terminales, como microalbuminuria, y albuminuria, que pueden ser resultado de hiperglicemia o hiperinsulinemia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de aldosa reductasa; para mejorar funciones cognitivas en demencia, y en tratamiento y/o profilaxis de desordenes tales como soriasis, síndromes policístico ovariano (PCOS) cáncer, osteoporosis, resistencia a la leptina, enfermedades de inflamación y de vientre inflamatorio, xantoma, pancreatitis, distrofia miotónica, disfunción endotelial celular e hiperlipidemia.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas aquí, solas o en combinación uno o más agentes hipoglicémicos, antihiperglicémicos, hipolipidémicos hipolipoproteinémicos, antioxidantes, antihipertensivos, tales como inhibidor de la reductasa HMG CoA fibraza, estatina, glitazonas, sulfonil ureas, insulina, inhibidores de α-glicosidasa, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol o probucol, y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hiperlipidemia se ha reconocido como el mayor factor de riesgo para originar enfermedades cardiovasculares debido a la aterosclerosis. La aterosclerosis y otras letales enfermedades vasculares periféricas afectan la calidad de vida de gran parte de la población en el mundo. Las ayudas de terapia para disminuir el colesterol de plasma de LDL elevado, lipoproteína de baja densidad y triglicéridos de plasma con el fin de evitar o reducir el riesgo de ocurrencia de enfermedades cardiovasculares. La etiología detallada de la aterosclerosis y las enfermedades arteriales coronarias se discuten en Ross and Glomset [New Engl. J.

80
647

Med., 295,369-377 (1976)]. El colesterol del plasma se encuentra generalmente esterificado con varias sero lipoproteínas y numerosos estudios han sugerido una relación inversa entre el nivel de sero colesterol-HDL y el riesgo de ocurrencia de enfermedades cardiovasculares. Muchos estudios han sugerido un riesgo creciente de enfermedades arteriales coronarias (CAD) y debido a los niveles de colesterol LDL y VLDL elevados [Stampfer et al., N. Engl. J. Med .,325,373-381 (1991)]. Los otros estudios ilustran efectos protectores de HDL contra la progresión d ela aterosclerosis. De esta forma, el HDL se ha hecho un factor crucial en el tratamiento de enfermedades con niveles crecientes de colesterol [Miller et al., Br. Med. J. 282,1741-1744(1981); Picardo et al., Arteriosclerosis,6,434-441 (1986); Macikinnon et al ., J. Biol.. Chem. 261,2548-2552 (1986)].

La diabetes se asocia con un número de complicaciones que también afectan una gran población. Esta enfermedad esta usualmente asociada con otras enfermedades tales como obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y angina. Esta establecido que el tratamiento inadecuado puede agravar la tolerancia deteriorada a la glucosa y la resistencia a la insulina,

618 84

conduciendo de esta manera a diabetes franca. Además, los pacientes con resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 a menudo tienen triglicéridos elevados y concentraciones de colesterol HDL baja y por lo tanto, tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. La presente terapia para estas enfermedades incluye sulfonilureas y biguanidinas junto con insulina. Este tipo de terapia contrario puede conducir a hipoglicemia media o severa, que puede conducir a coma o en algunos casos puede conducir a la muerte, como resultado de un control glicémico insatisfactorio mediante estas drogas. La resiente adición de drogas en el tratamiento son las tiazolidinodionas, drogas que tienen acción de sensibilización hacia la insulina. La tiazolidinodionas son prescritas solas o en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona. Estas son útiles en el tratamiento de diabetes, metabolismo de los líquidos pero son sospechosas por tener potencial inductor de tumores y causar disfunción hepática, lo cual puede conducir a una falla del hígado. Además, serios efectos colaterales indeseables han ocurrido en estudios con animales y/o humanos que incluyen hipertrofia cardiaca, hemo dilución y toxicidad del hígado en unos pocos ensayos en humanos

649

progresivos a avanzados con glitazonas. El inconveniente se considera como idiosincrático. Actualmente, existe necesidad de una droga segura y efectiva, para tratar la resistencia a la insulina, la diabetes y la hiperlipidemia. [Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes: 109(4),S548-9 (2001)].

La obesidad es otro problema de salud mayor que esta asociado con el incremento a la morbilidad y mortalidad. Es un desorden metabólico, en el cual el exceso de grasa se acumula en el cuerpo. Aunque, su etiología no es clara, la característica general incluye exceso de toma de calorías de lo que se consume. Varias terapias tales como la dieta, ejercicio, supresión del apetito, medición de absorción de grasa etc se han utilizado para combatir la obesidad. Sin embargo, las terapias más eficientes para tratar esta anomalia es presencial en razón a que la obesidad esta cercanamente relacionada con severas enfermedades tales como enfermedades coronarias cardiacas, ataques, diabetes, gota, osteoartritis, hiperlipidemia, y fertilidad reducida. También conduce a problemas sociales y sicológicos [Nature Reviews: Drug Discovery: I(4), 276-86 (2002)].

650 85

Receptor activado proliferador de peroxisona (PPAR) es un miembro de la familia receptora d ela hormona esteroide/retinoide/tiroide. PPARα, PPARγ, PPARδ se han identificado como subtipos de PPAR. Cuantiosas revisiones relacionadas con el PPAR, su papel en diferentes condiciones de enfermedades son ampliamente publicadas en [Endocrine Reviews, 20(5), 649-688 (1999); J. Medicinal Chemistry, 43(4), 58-550 (2000); Cell,55,932-943 (1999); Nature, 405,421-424 (2000); Trends in Pharmacological Sci., 469-473 (2000)]. La activación del PPARγ se ha encontrado que juega un papel central en la iniciación y regulación de la diferenciación del adiposito [Endocrinology 135,798-800, (1994)] y la homeostasis de energía, [Cell,83,803-812 (1995);Cell,99,239-242 (1999)]. Agonistas de PPARγ estimularía la diferenciación terminal de los precursores de adipocito y originarían cambios morfológicos y moleculares característicos de un estado más diferenciado, menos maligno. Durante la diferenciación del adipocito, varias proteínas altamente especializadas se inducen, las cuales se involucran en almacenamiento y metabolismo en lípidos. Se acepta que la activación de PPARγ conduce a la expresión del gen CAP [Cell biology,95,14751-14756, (1998)], Sin embargo, la unión exacta de la activación del PPARγ a los cambios en

651 24

el metabolismo de la mucosa y la disminución a la resistencia a la insulina en el músculo no se ha clarificado. El PPARα se involucra en la estimulación de la β-oxidación de los ácidos grasos [Trends Endocrine. Metabolism,4291-296 (1993)] resultantes en la reducción de los ácidos grasos libremente circulantes en el plasma [Current Biol., 5,618-621 (1995)]. Recientemente, el papel de la activación del PPARγ en la diferenciación terminal de precursores de adipocito se ha duplicado en el tratamiento de cáncer. [Cell 79,1147-1156 (1994); cell,377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470 (1998); Carcinogenesis, 1949-1953 (1998); ProcNatl. Acad. Sci., 94,237-241 (1997); Cáncer Research, 58, 3344-3352 (1998)]; Razón a que el PPArγ se expresa en ciertas formas consistentemente, los agonistas de PPARγ conducirían a una quimioterapia no tóxica. Existe evidencia creciente de que los agonistas de PPAR pueden también influenciar el sistema cardiovascular a través de receptores PPAR asi como también directamente al modular la función de paredes de vaso [Med.Res.Rev.,20(5),350-366 (2001)].

Los agonistas PPARα han encontrado útil en el tratamiento de obesidad (WO 97/36579). Loa agonistas

652 205

PPARα y γ se han sugerido como últimos para el síndrome X (WO 97/25042). Los inhibidores de agonistas PPARγ y HMG-CoA reductasa han exhibido sinergismo e indicado la utilidad de la combinación en el tratamiento de aterosclerosis y xantoma (EP 0753298).

La leptina es una proteína que cuando se une a receptores de leptina se involucra en enviar señales de saciedad al hipotálamo. La resistencia a la leptina conducirá por lo tanto a un exceso de toma de comida, tanto de energía reducida, obesidad, tolerancia a la glucosa deteriorada y diabetes, [Science, 269,543-46 (1995)]. Se ha reportado que los sensibilizadores a la insulina disminuyen la presentación de leptina en el plasma [Proc. Nail. Acad. Sci.93,5793-5796 (1996): wo 98/02159)].

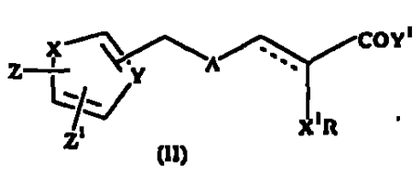
Un número de compuestos pertenecientes a los ácidos β-aril-α-hidroxipropanoicos y sus derivados se han reportado como útiles en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiperglicemia [US 5,306,726, US 5,985,884, US 6,054,453, US 6,130,214, EP 90 3343 publicaciones PCT Nos. WO 91/19702, WO 94/01420, WO/9413650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO

653

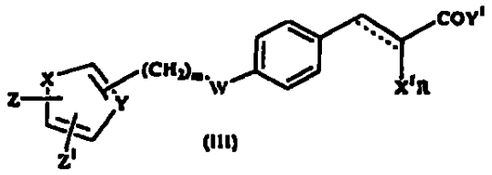
96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257].

Unos pocos ácidos β-aril-α-hidroxipropanoico, sus derivados, y sus análogos se han reportado por ser útiles en el tratamiento de hiperglicemia e hipercolesterolemi. Alguno de tales compuestos descritos en la técnica anterior son subrayados adelante:

Las patentes estadounidenses 5,306,726 y 5,089,514 describen varios derivados de ácido 3-aril-2-hidroxipropanoico de formula general (II) Y (III) como agentes hipolipidémicos e hipoglicémicos. Ejemplos de estos compuestos se muestran en la formula (IV) y (V).

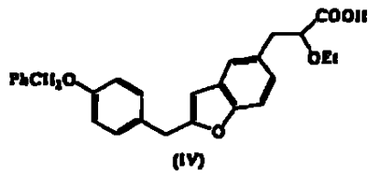


(II)

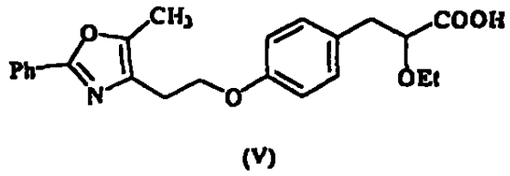


(III)

654 87

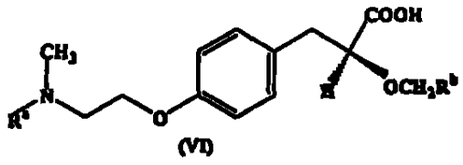


(IV)

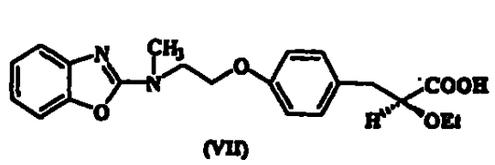


(V)

Solicitudes de patente internacional US 6,166,049 y WO 96/04260 describen compuestos de fórmula general (VI) en donde, R^a representa 2-benzoxazolilo o 2-piridilo y R^b representaCF_3, CH_2OCH_3 o CH_3. Un ejemplo típico es el ácido (S)-3-(4-[N-(2-benzoxazolil)N-metilamino]etoxi]fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico (VII).

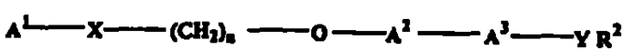


(VI)



(VII)

Las solicitudes de patente internacional WO 94/13650, WO 94/29302, US 6048883, WO 95/17394 y Wo 97/31970 describe los compuestos de fórmula general (VIII) en donde,

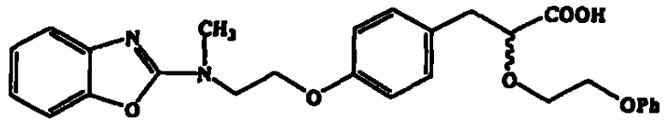


(VIII)

A^1 representa una porción del heterociclo aromático, A^2 representa un anillo de benceno sustituido y A^3

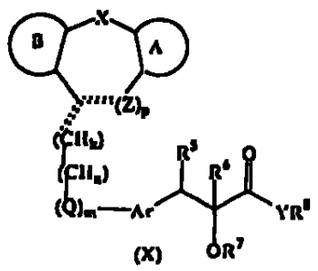
655

representa una porción de la fórmula $(CH_2)_m$-CH-(OR^1), en donde R^1 representa grupos alquilo, m es un entero en el rango de 1-5; X representa N sustituido o no sustituido, Y representa C=O o C=S y R^2 y OR^3 en donde R^3 puede ser hidrógeno, alquilo, o un grupo arilo, y n es un entero en el rango de 2-6. Un ejemplo de estos compuestos se muestra en la fórmula (IX).

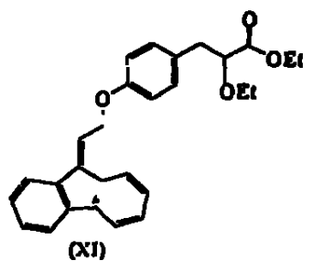


(IX)

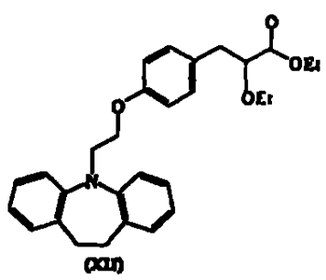
La solicitud de patente internacional WO 00/23,445, WO 00/23,417 y WO 00/23451 describe compuestos cíclicos de la fórmula general (X) útiles en el tratamiento de diabetes y obesidad. Un ejemplo típico de estos compuestos son las fórmulas mostradas (XI) y (XII).



(X)



(XI)



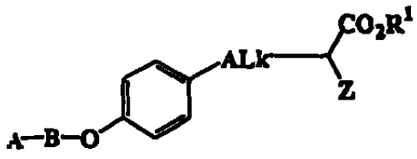
(XII)

656 89

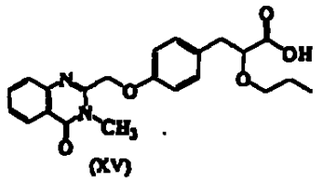
Las solicitudes de patente internacional WO 99/08501 y WO 97/319707, describe compuestos cíclicos de las fórmulas (XIII) y (XIV) activo com0o agonista PPAR-gamma. Ejemplos típicos de estos compuestos se muestran en las fórmulas (XV) y (XVI).



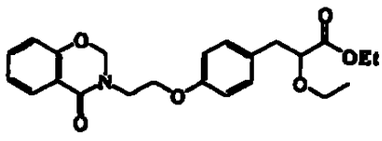
(XIII)



(XIV)

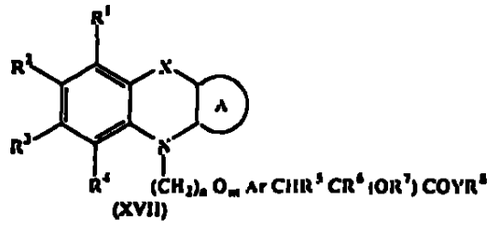


(XV)

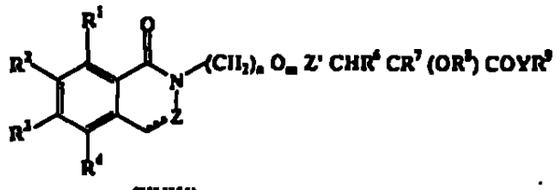


(XVI)

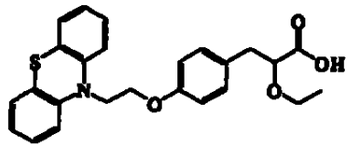
La US 6,054,453 y WE 99/16758 reporta compuestos de fórmula general (XVII), XVIII), que reducen la glucosa, el colesterol y los triglicéridos ejemplificados mediante compuestos de la fórmula (XIX).



(XVII)

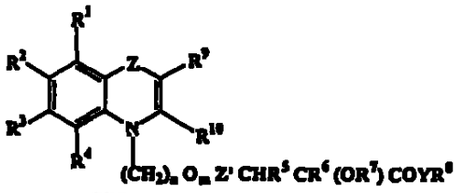


(XVIII)

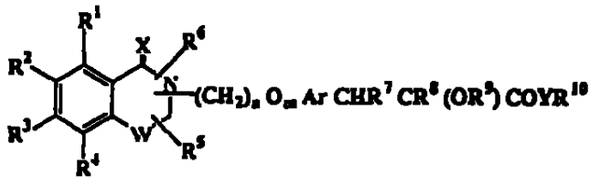


(XIX)

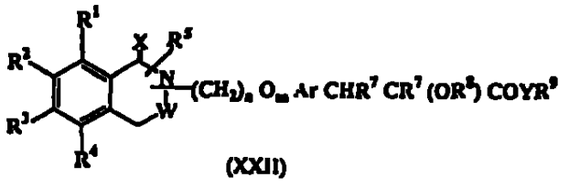
La WO 99/19,313, US 6,130,214 y WO 99/38850 reportan compuestos de fórmula general (XX) y (XXI) y (XXII) que reducen la glucosa, el colesterol y los triglicéridos.



(XX)



(XXI)



(XXII)

658
94

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El objetivo de esta invención es desarrollar compuestos novedosos representados mediante la fórmula general (I) utilizada como agentes hipocolesterolémicos, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos, antiobesidad y antihiperglicémicos que pueden tener un efecto de disminución adicional del peso corporal y un efecto benéfico en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades causadas por la hiperlipidemia, enfermedades clasificadas bajo el síndrome X y la ateroesclerosis.

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar ácidos propanóicos β-aril-α-sustituidos representados mediante la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que las contienen en sus mezclas de estos.

659 92

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar ácidos propanócios β-arilo-α-sustituidos representados mediuante la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que las contienen o sus mezclas de estos que tienen actividades mejoradas, sin efectos tóxicos o con efecto tóxico reducido.

Aún otro objetivo de esta invención es proporcionar un proceso para la preparación de ácidos propanóicos β-aril-α-sustituidos representados mediante la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables o sus mezclas

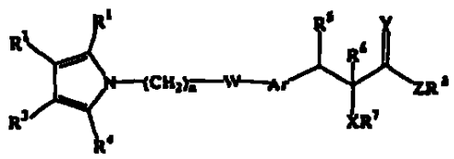
660 93

en combinación con tales portadores, solventes, diluyentes, y otros medios normalmente empleados en la preparación de tales composiciones.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar procesos para la preparación de intermedios involucrados en el proceso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con esto, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general (I),



(I)

Sus derivados, sus análogos, sus forma tautoméricas, sus esteroisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3, R^3, R^4 pueden ser iguales o diferentes, y representan

161
94

Hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino,

O grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de

Alquilo lineal o ramificado (C_1-C_{12}), alquenilo lineal o ramificado (C_1-C_{12}), alqunilo alquenilo lineal o ramificado (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C7), cicloalquenilo (C_3-C_7), bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi (C_1-C_{12}), alquenoxi (C_1-C_{12}), ciclo (C_3-C_7)alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C_1-C_{12})alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilo (C_1-C_{12})alquilo, heteroar(C_1-C_{12})alquilo, heteroariloxi, heteroar(C_1-C_{12})alcoxi, heterocicloxi, heterociclilaalquiloxi,

Acilo, aciloxi, aciloamino, amino monosustituido o bisustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como éteres y sus derivados tales como ésteres y amidas,

Hidroxilaquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono o disustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo,

662
95

Alquiltio (C_1-C_{12}), tio(C_1-C_{12})alquilo, ariltio,

alcoxicarbonilamino(C_1-C_{12}), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidracino, alquilhidracino, alcoxiamino, hidroxilamino,

derivados de grupos sulfenil y sulfonil,

ácido sulfónico y sus derivados,

ácido fosfónico y sus derivados;

n representa un entero que varía de 1 a 8;

W representa O, S, o NR^9, donde R^9 representa hidrógeno, grupos alquilo (C_1-C_{12}) o arilo;

Ar representa un grupo aromático sustituido o no sustituido simple o fusionado divalente, heteroaromático o heterocíclico;

663/96

R^5 y R^6 representan hidrógeno o juntos representan un enlace o pueden también representar un grupo hidroxi, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxi (C_1-C_{12}), halógeno, acilo, aralquilo sustituido o no sustituido

X representa O o S;

R^7 representa hidrógeno, perfluoro(C_1-C_{12}) alquilo, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo (C_1-C_{12}) lineal o ramificado, cilo(C_1-C_{12})alquilo, arilo, Ar(C_1-C_{12})alquilo, heteroarilo, hetero ar(C_1-C_{12})alquilo, heterociclilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o grupos acilo;

Y representa O o S;

Z representa O, S o NR^{10} donde R^{10} representa hidrógeno o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo (C_1-C_{12}), arilo, ar(C_1-C_{12})alquilo, hidroxi(C_1-C_{12})alquilo, amino(C_1-C_{12})alquilo, heteroarilo o grupos hetero ar(C_1-C_{12})alquilo;

664 97

R^9 representa hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de grupos alquilo (C_1-C_{12}) lineales o ramificados, ar(C_1-C_{12})alqiulo, heteroarilo, hetero ar(C_1-C_{12})alquilo, heterociclilo, heterocicloalqiulo, hidroxilaquilo, alcoxialquilo, o alquilaminoalquilo;

R^{10} y R^9 juntos pueden formar una estructura de anillo heterocíclica sustituida o no sustituida de 5 o 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S.

Los varios grupos, radicales y sustituyentes utilizados en cualquier parte de la especificación se describen en los siguientes párrafos.

El término "alquilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 carbonos, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo y similares.

665 98

El término "alquenilo" utilizado aquí solo o en combinación con otros radicales, denota un radical lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 carbonos; tales como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo y similares. El término "alquenilo" incluye dienos y trienos de cadenas rectas y ramificadas.

El término "alquinilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota radicales lineales o ramificados que contienen de 1 a 12 carbonos, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "alquinilo" incluye di- y tri-inos.

El término "ciclo(C_3-C_7)alquilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales denota un radical de 3 a 7 carbonos tales como ciclopropilo, cilobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

666
44

El término "ciclo(C_3-C_7)alquenilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical que contiene 3 a 7 carbonos, tales como ciclopropenilo, 1-ciclobutenilo, 2-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo y similares.

El término "alcoxi" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical alquilo, como se definió anteriormente, unido directamente a cualquier átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, iso-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares.

El término "alquenoxi" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical alquenilo, como se definió anteriormente, unido a un átomo de oxígeno, tal como viniloxi, aliloxi butenoxi, pentenoxi, hexenoxi, y similares.

667
100

El término "ciclo(C_3-C_7)alcoxi" utilizado aquí, bien sea solo o en cmbinación con otros radicales, denota un radical que contiene 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciloprópiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares.

El término "halo" o "halógeno" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, tales como "haloalquilo", "perhaloalquilo", etc. se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" denota un radical alquilo como se definió anteriormente, sustituido con uno o más halógenos tales como perhaloalquilo, más preferiblemente, perfluoro (C_1-C_6)alquilo tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metilo mono o polihalosustituido, etilo, propilo, butilo, pentilo o grupos hexilo. El término "haloalcoxi" denota un haloalquilo, como se definió anteriormente, directamente unido a un átomo de oxígeno tal como grupos fluorometi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi, y similares. El término "perhaloalcoxi" denota un radical perhaloalquilo, como se definió anteriormente, directamente unido a un átomo de oxígeno, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, y simsilares.

668
407

El término "arilo" o "aromático" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un sistema aromático que contiene 1, 2 o 3 anillos, en donde tales anillos se pueden unir juntos o de una manera pendiente o pueden estar fusionados, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo, y similares. El término "aralquilo" denota un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a un arilo, tal como benzilo, fenetilo, naftilmetilo, y similares. El término "ariloxi" denota un radical arilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo alcoxi, tal como fenoxi, naftiloxi y similares, que pueden ser sustituidos. El término "aralcoxi" denota una porción arilalquilo, como se definió anteriormente, tal como benziloxi, fenetiloxi, naftiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi, y similares, que pueden ser sustituidos.

El término "heterociclilo o heterocíclico" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota radicales en forma de anillo saturados, parcialmente saturados o insaturados, los heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen aziridinilo,

acetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, biperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolïnilo, 2-oxomorfolinilo, acepinilo, diacepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, y los similares; ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, y los similares.

El término "hateroarilo" o "heteroaromático" como se utiliza aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales denotan radicales heterocíclicos de 5 o 6 miembros insaturados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S, unidos a un grupo arilo, tal como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazoliilo, densopiranilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, pirinidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo y similares.

El término "heterociclil(C_1-C_{12})alquilo" como se utiliza aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo heterociclilo, como se definió anteriormente, sustituido con un grupo alquilo de uno a doce carbonos, tales como pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo, morfolinoalquilo, tiomorfolinoalquilo, oxazolinoalquilo, y los similares, que pueden ser sustituidos. El término "heteroalquilo" como se utiliza aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, unido a una cadena de carbono recta o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos tales como (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-tienil)metilo, (3-tienil)metilo, (2-piridil)metilo, 1-metil-1-(2-pirimidil)etilo y similares. Los términos "heteroariloxi", "heteroaralcoxi", "heterocicloxi", "heterociclilalcoxi" denota grupos heteroarilo, heteroarilaquilo, heterociclilo, heterocililalquilo respectivamente, como se definió anteriormente, unidos a un átomos de oxógeno.

El término "acilo" como se utiliza aquí bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical que contiene de 1 a 8 carbonos tales como formilo, acetilo,

671
104

propanoilo, butanoilo, iso-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzolilo y similares, que pueden ser sustituidos.

El término "aciloxi" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical acilo, como se definió anteriormente, directamente unido a un átomo oxígeno, tal como acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, iso-butanoiloxi, benzoiloxi, y similares y pueden ser sustituidos.

El término "acilamina" utilizado aquí bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo acilo como se definió anteriormente a un grupo amino y puede ser CH_3CONH, C_2H_5CONH, C_3H_7CONH, C_4H_9CONH, C_6H_5CONH y los similares que pueden ser sustituidos.

El término "amino mono-sustituido" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denotan un grupo amino, sustituido con un grupo seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o grupos arilaquilo. Ejemplos de grupos monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino, n-

672
+05

propilamino, n-butilamino, n-pentilamino y similares y pueden ser sustituidos.

El término "amino disustituido" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denotan un grupo amino, sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o grupos arilalquilo, tales como dimetilamino, metilamino, dietilamino, fenilmetilamino y similares y pueden ser sustituidos.

El término "arilamino" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo arilo, como se definió anteriormente, unido a través de aminos que tienen una valencia libre unida desde el átomo de nitrógeno, tal como fenilamino, naftilamino, n-metilamino y los similares que pueden ser sustituidos.

El término "aralquilamino" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo arilalquilo como se definió anteriormente unido a través de amino que tiene una valencia libre unida desde el átomo de nitrógeno por ejemplo benzilamino,

673 106

fenetilaminio, 3-fenilpropilamino, 1-naftilmetilamino, 2-(1-naftil)etilamino y los similares y pueden ser sustituidos.

El término "oxo" o "carbonilo" utilizado aquí, bien sea solo (-C=O-) denota un radical carbonilo (-C=O-) sustituido con un radical alquilo tal como acilo o alcanoilo como se describió anteriormente.

El término "ácido carboxílico" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo -COOH, e incluye derivados de óxido carboxílico tales como ésteres y amidas. El término "éster" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales denota grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, donde las porciones éster son alcoxicarbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares que pueden ser sustituidas; grupo ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo, naftiloxicabornilo, que pueden ser sustituidas; grupo aralcoxicarbonilo tal como banciloxicaarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo, y similares, que pueden ser sustituidos; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, en donde el grupo heteroarilo es

674
EDT

como se definió anteriormente, que puede ser sustituido; heterocicliloxicarbonilo, en donde el grupo heterociclico, como se definió anteriormente, puede ser sustituido.

El término "amida" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, representa un radical amincarbonilo (H_2N-C=O-), en donde el grupo amino es mono- o di sustituido o no sustituido, tal como metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, y similares. El término "aminocarbonilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tales como "aminocarbonilalquilo", "N-alquilaminocarbonilo", "N-arilaminocarbonilo", "N-dialquilaminocarbonilo", "N-alquil-N-arilaminocarbonilo", "N-alquil-N-hidroxicarbonilo", y "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilalquilo", sustituido o no sustituido. Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N-dialquilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo, como se definió anteriormente, que han sido sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Preferidos son los "alquilaminocarbonilo inferior" que tienen radicales alquilo inferiores (C_1-C_6) como se describió anteriormente unidos a un radical

aminocarbonilo. Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo sustituidos respectivamente con un radical arilo, o un alquilo y un radical arilo. El término "aminocarbonilaquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo.

El término "hidroxialquilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxi, tal como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares.

El término "aminoalquilo" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota una porción amina ($-NH_2$) unida a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que puede ser sustituido, tal como aminoalquilo mono- y di-sustituido. El término "alquilamino" utilizado aquí solo o en combinación con otros radicales, denota un radical alquilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo amino que puede ser sustituido tal como alquilamino mono- o di-sustituido.

676
+09

El término "alcoxialquilo" utilizado aquí solo o en combinación con otros radicales denota un grupo alcoxi, como se definió anteriormente, unido a un grupo alquilo, tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, y similares. Eel término "ariloxialquilo" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, incluye fenoximetilo, naftiloximetilo, y similares. El término "aralcoxialquilo" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, incluye $C_6H_5CH_2OCH_2$, y similares.

El término "alquiltio (C_1-C_{12})" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un sustituyente monovalente recto o ramificado cíclico que comprende un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene una valencia libre enlazada desde el átomo de azufre, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, y similares. Ejemplos de alquiltio cíclico son ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares, que pueden ser sustituidos.

677 +10

El término "tio(C_1-C_{12})alquilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grpo alquilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo de fórmula -SR', en donde R' representa hidrógeno, alquilo o un grupo arilo, por ejemplo tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo y similares, que puede ser sustituido.

El término "ariltio" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo arilo, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene una valencia libre enlazada desde el átomo de azufre tal como feniltio, naftiltio y similares.

El término "alcoxicarbonilamino(C_1-C_{12})" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo alcoxicarbonilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo amino, tal como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, y similares. El término "ariloxicarbonilamino" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo ariloxicarbonilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo amino, tal como C_6H_5 o CONH, $C_6H_5OCONCH_3$,

670
11

$C_6H_5OCONC_2H_5$, $C_6H_4(CH_3O)CONH$, $C_6H_4(OCH_3)OCONH$, y similares. El término "aralcoxicarbonilamino" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo aralcoxicarbonilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo amino $C_6H_5CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2OCONHCH_3$, $C_6H_5CH_2OCONC_2H_5$, $C_6H_6(CH_3)CH_2OCONH$, $C_6H_4(OCH_3)CH_2OCONH$, y similares.

El término "aminocarbonilamino", "alqiulaminocarbonilamino", dialquilaminocarbonilamino" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo carbonilamino ($-CONH_2$), unido a un amino (NH_2), grupo alquilamino o grupo dialquilamino respectivamente, en donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente.

El término "amidina" utilizado aquí bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota un radical $-C(=NH)-NH_2$. El término "alquilamidino" denota un radical alquilo, como se discutió anteriormente unido a un grupo amidino.

El término "guanidino" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota $HN=C(NH_2)NH-$,

699 42

adecuada mente sustituido con otros radicales, tal como alquilguanidino, dialquilguanidino, en donde el grupo alquilo como se definió anteriormente está unido a un grupo guanidino, tal como metilguanidino, etilguanidino, dimetilguanidino, y similares.

El término "hidracina" utilizado aquí bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota -NH-NH-, adecuadamente sustituido con otros radicales, tal como alquilhidracino, donde el grupo alquilo, como se definió anteriormente está unido a un grupo hidracino.

El término "alcoxiamino" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo alcoxi, como se definió anteriormente unido a un grupo amino. El término "hidroxiamino" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota porción -NHOH, y puede ser sustituido.

El término "sulfenilo" o "sulfenilo y sus derivados" utilizado aquí, solo o en combinación con otros radicales, denota un grupo divalente, -SO- o RSO, donde R es alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y similares sustituidos o no sustituidos.

680 +13

El término "sulfonilo" o "sulfonas y sus derivados" utilizados aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tales como alquilsulfonilo, denotan radical divalente $-SO_2-$ o RSO_2-, donde R son grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y similares. "alquilsulfonilo" denota radicales alquilo, como se definió anteriormente, unidos a un radical sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares. El término "arilsulfonilo" utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota radicales arilo, como se definió anteriormente, unidos a un radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo y similares.

El término "ácido sulfónico o sus derivados", utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales denota grupo $-SO_3H$ y sus derivados tales como sulfonilamino (SO_2NH_2); N-alquilaminosulfonilo y radicales N,N-dialquilaminosulfonilo donde el grupo sulfonilamino está sustituido con uno o dos grupos alquilo respectivamente, tales como N-metilaminosulfonilo, N-etilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, N-metil-N-

681
144

etilaminosulfonilo y similares; grupos N-arilaminosulfonilo y N-alquil-N-arilaminosulfonilo donde el grupo sulfonilamino está sustituido con un radical arilo, o un alquilo y un radical arilo; $-SO_3R$, en donde "R representa grupos alquilo, arilo, aralquilo, como se definió anteriormente, que pueden ser sustituidos.

El término "ácido fosfónico o sus derivados", utilizado aquí, bien sea solo o en combinación con otros radicales, denota $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O(C_1-C_6)alquilo)_2$, $P(O)(O\ arilo)_2$, $P(O)(OH)(O(C_1-C_6)alquilo)$, y similares.

El término "sustituido" utilizado en combinación con otros radicales, denota sustituyentes adecuados sobre aquel radical tal como alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, etc., mencionados en cualquier parte de la especificación. Los sustituyentes adecuados incluyen pero no están limitados a los siguientes radicales, solos o en combinación con otros radicales tales como, hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo, amidino, guanidina, hidracina, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perohaloalcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

682 H5

bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclialcoxi, heterociclialcoxiacilo, acilo, aciloxi, acilamino, amino monosustituido o disustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados sulfenilo, derivados sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido fosfónico y sus derivados.

Los grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y Ar, pueden ser sustituidos donde el término "sustituido" incluye radicales como se definió anteriormente o cualquier otro grupo mencionado en la especificación.

Algunos de los términos anteriormente definidos ocurren más de una vez en la fórmula anteriormente definida (I) y

683
46

bajo tales ocurrencias, cada uno de tales términos se puede definir independientemente del otro.

Se prefiere que R^8 represente alquilo (C_1-C_6), aralquilo o hidrógeno; Z represente O o NH o N(C_1-C_3)alquilo; Y represente el átomo O; X represente el átomo O o S; R^7 represente grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, aralquilo o radical arilo; R^5 y R^6 cada uno represente un átomo H o R^5 y R^6 juntos puedan representar un enlace; Ar represente un grupo fenilo divalente o un grupo naftilo opcionalmente sustituido; W represente un átomo de O o S; n represente un entero 2; R^1, R^2, R^3, R^4 representen hidrógeno, foremilo, perhaloalquilo, grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo (C_1-C_6), aralquilo, cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, alcoxi, alquiltio, ariltio, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, ácido carboxílico y sus derivados lineales y ramificados.

Se prefiere más que R^8 represente alquilo (C_1-C_3) o hidrógeno; Z represente un átomo O; Y represente un átomo O; X represente un átomo O; R^7 represente alquilo (C_1-C_6)

684 FF

lineal o ramificado; opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; R^5 y R^6 representan cada uno un átomo de hidrógeno; Ar represente un grupo fenilo divalente opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, grupos alcoxi; W represente un átomo O; n represente un entero 2; R^2, R^3 cada uno represente un átomo de hidrógeno y R^1, R^4 puedan ser iguales o diferentes y representen grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de alquilo (C_1-C_6), especialmente, alquilo (C_1-C_4) tales como grupos metilo, etilo, propilo, isoprpilo, butilo, iso-butilo, grupos aralquilo tales como bencilo, fenetilo; hidroxialquilo especialmente hidroximetilo; aminoalquilo, especialmente aminometilo; arilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos tales como halo, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, fenilo, alcoxi, 1,2-metilenodioxi, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, ariloxi, aralquilo, alquiltio, tioalquilo, hidroxi, alquilcarboniloxi, halógeno, amino, acilamino, alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfenilo, arilsulfonilo, ácido carboxílico y sus derivados; heterociclilo, heteroarilo, acilo, grupos cicloalquil(C_3-C_6); grupo heteroarilo opcionalmente sustituido tal como furilo, tienilo, quinolilo, benzofurilo, benzotienilo, grupos piridilo.

685 +8

Alternativamente, R^1, R^2, R^3 representan átomo de hidrógeno y R^4 representan grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de arilo, 1,2-metilenodioxifenilo, heteroarilo, tal como furilo, piridilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, alquilo (C_1-C_4), alquiltio, alcoxi, y grupos acilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables forman parte de esta invención como se pretende definir pero no limitar a sales de porciones de ácido carboxílico tales como sales de metales alcalinos como sales de Li, Na y K. Sales de metales alcalinotérreos como sales de Ca y Mg, sales de bases orgánicas, tales como lisina, alginina, guanidina y sus derivados que pueden ser opcionalmente sustituidas, dietanolamina, colina, trometamina y similares; amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio. Las sales pueden ser sales de adición ácida que se definen pero no están limitadas a sulfatos, bisulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hirdohaluros, acetatos, tartratos, maleatos, fumaratos, maleiatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos

686

o comprender otros solventes y de cristalización tales como alcoholes.

Compuestos particularmente útiles de acuerdo con la presente invención incluyen.

(±) etil 3-{4-[2-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

687

(±) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

122
689

(±) etil 3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxy-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxy-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-[4-[2-[2-(2-fenil-3-carboxy-5-(4-fluorofenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

125
690

(±) etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

124
691

(+) etil 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(-) etil 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(+) etil 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

125
692

(-) etil 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

(±) etil 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(2-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

126
693

(+) etil 3-{4-[2-(2-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

P27
694

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

128
695

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

(±) metil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

(+) metil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

(-) metil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(±) propil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(+) propil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(-) propil 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

132
699

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

139
201

(-) etil 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il)etoxi}fenil)-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

135
702

(±) etil 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato+

(-) etil 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexilpirrol)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexilpirrol)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexilpirrol)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

139
706

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bipirrolil-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

140
207

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

144
708

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

HH
709

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

443
710

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil-fenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

144
711

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

LH5
712

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-(benziloxi-fenil-pirrol-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-(benziloxi-fenil-pirrol-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

713 146

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-3-(benziloxi-fenil-pirrol-1-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi fenil;-2-etox propanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

714
647

(±) etil 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

715
+4D

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

716
449

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

717
750

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

718/51

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

719

(-) etil-3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(±) etil (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(+) etil (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

(-) etil (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato;

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

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

ácido (±) 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

720 153

ácido (+) 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

721
454

ácido (-) 3-{4-[2-(2,5-diisopropil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-(4-{2-[2-isopropil-5-(4-metoxifenil)pirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

722
+55

ácido (-) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

723
456

ácido (+) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-fenilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-[4-[2-(2-fenil-3-carboxi-5-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

724
RSF

ácido (+) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-(4-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]propoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

725 758

ácido (±) 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

726 154

ácido (+) 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2-etilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

727
460

ácido (-) 3-{4-[2-(2-acetilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

728
161

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-n-butilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

729
+62

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

730 +63

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-propoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptales

ácido (±) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (+) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido (-) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

731
164

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

732
f65

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

734
467

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-clorofenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

735
168

(-) ácido 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

736
+69

(+) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(2,5-diisopropilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-isopropil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-(4-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-fenilcarbamoilpirrol-1-il]etoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(2-metiltiopirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

738
HH

(-) ácido 3-{4-[2-(2,5-dietilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

739

(-) ácido 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoxifenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

740
+73

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclohexil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

741
479

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-furan-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

742
775

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometil fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cianofenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

743
HT

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoxifenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil) -1'H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil) -1'H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-1'-(tolueno-4-sulfonil) -1'H-[2,2]bipirrolil-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoxifenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

245
178

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfinil-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilamino-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

746
779

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil) pirrol-1-il])etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

747
+80

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

748
184

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metanosulfonil-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenil) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

799
82

(±) ácido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(2-benzoil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-ciclopropil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

250
783

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(3-carboximetil-2-metil-5-fenil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

251
184

(-) ácid 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il) pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

752
785

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

753
186

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-isopropoxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

754
187

(-) ácido 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

955
784

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(2-fenil-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoxi-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofeno-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofeno-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofeno-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

196
758

(-) ácido 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(quinolin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

142
759

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(±) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(+) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(-) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)-pirrol-1-il) etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(E/Z) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(E) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

(Z) ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables

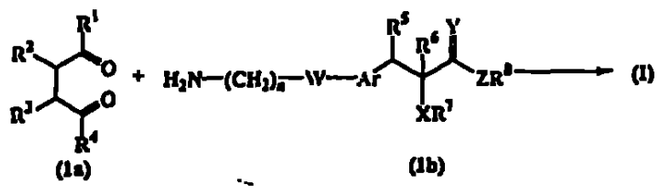
Los signos (+) y (-) al comienzo del nombre o del número de un compuesto pretende denotar los isómeros dextrorotatorio o levorotatorios del compuesto. Ellos

1997
761

pueden contener solo un isómero óptico o variar las cantidades de otros isómeros ópticos, manteniendo el signo neto de rotación de la luz polarizada plana (+) o (-) según sea el caso. El signo (±) al comienzo del nombre o del número de un compuesto pretende indicar una mezcla racémica de dos enantiómeros con rotación neta casi cero del plano de luz polarizada. La presente invención comprende el uso no solo de compuesto de la presente invención descritos en la fórmula (I) sino también los productos metabólicos de estos compuestos formados in vivo para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en cualquier parte de la especificación. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de compuestos novedosos descriptos en la fórmula general (I), sus formas tauroméricas, sus derivados, sus análogos, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, W, X, y, Z, Ar y n son como se definió anteriormente. Estos métodos se describen adelante, que comprenden:

Ruta 1:

195
262



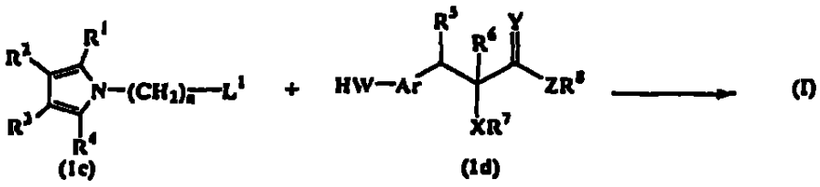
(1a) (1b)

La reacción de un compuesto de fórmula general (1a), en donde todos los símbolos son como de definió anteriormente con un compuesto de fórmula (1b) que puede ser ópticamente activo o racémico, en donde todos los símbolos son como se definió anteriormente para producir un compuesto de fórmula general (I) puede ser llevada a cabo utilizado ciclización (Paal C. Ver., 1885, 18, 367; Knorr, L., ver., 1885, 18, 299). la reacción puede ser llevada acabo neta o en presencia de un solvente o una mezcla de estos tal como tetrahidrofurano, hexano, ciclohexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, eter de petroleo, xileno, benceno, etil acetato, tert-butil acetato, 1,2-dicloroetano, iso-propanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción puede variar desde cero grados 0 °C a temperatura de reflujo del o los solventes utilizados. El agua producida se puede remover utilizando un separador de agua Dean Stark o mediante absorbedores agua tales como tamices moleculares. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia o en presencia de una atmósfera inerte

146
763

tal como N_2, He o Ar. La reacción se puede llevar a cabo bajo condición ácida suministrada por ácidos como el ácido acético, acedo propanóico, ácido butíririco, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido p-toluenesulfónico, ácido camforsulfónico, ácido benzenesulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropopanoico ácido fenilacético, ácido penilpropanoico, ácido malonico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenatedo, ácido toluico y similares. Los ácidos minerales tales como el HCl o HBr se pueden también utilizar. El tiempo de reacción puede variar de 5 minutos a 72 horas, preferiblemente de uno a 48 horas.

Ruta 2:

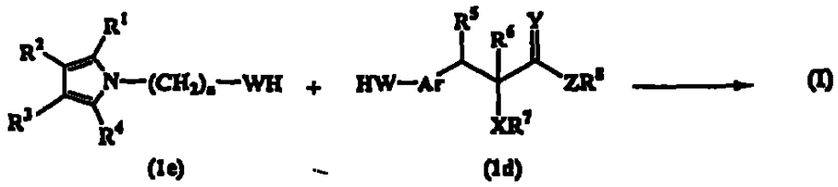


La reacción del compuesto de fórmula (Ic), donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y L^1 representa un grupo saliente tal como el átomo de halógeno, p-toluenesulfonato, metanesulfonato, trifluorometanedulfonato y similares con un compuesto de

197
764

fórmulas (1d) que puede ser ópticamente activo o racémico, donde w es O o S y todos los otros símbolos son como se definió anteriormente, para producir un compuesto de fórmula general (I). Esta reacción puede ser llevada a cabo en la presencia de solventes tales como acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfoxido, dioxano, acetonitrilo, dimetil formamida, DME, benzeno, tolueno, pet. Eter, heptano, hexano, 2-butanona, xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, tert-butanol, pentanol y similares a una mezcla de esto. Bases tales como carbonato de metal alcalino tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, $CsCO_3$, y similares; o hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH, KOH y similares, se pueden utilizar durante esta reacción. Los hidruros de metal alcalino tales como NaH, KH se puede utilizar siempre y cuando el solvente empleado no sea prótico o contenga el grupo carbonilo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el rango de 0 °C a temperatura de reflujo del o los solventes utilizado y el tiempo de reacción puede variar desde 1 a 48 horas.

Ruta 3:



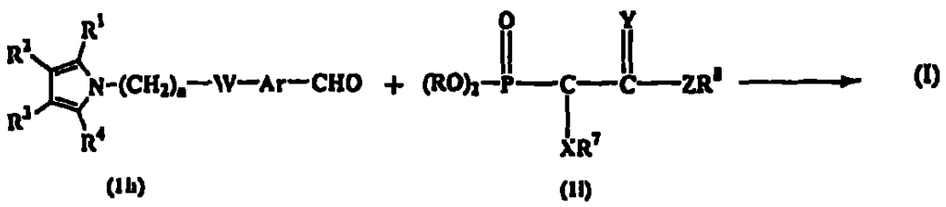
(1e) (1d)

La reacción del compuesto de fórmula general (1e) donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y W representa un átomo de oxigeno, con un compuesto de fórmula general (1d) que puede ser ópticamente activo o racémico, en donde W es O o S y todos los otros símbolos son como se definió anteriormente puede ser llevado a cabo utilizando agentes acoplantes tales como DCC, EDC, triaril pospino/dialkil azadicarboxilato tales como PPh_3/DEAD o PPh_3/DIAD y similares. La atmósfera inerte se puede mantener utilizando N_2, Ar o He. Solventes tales como tetrahidrofurano, dioxano, DME, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbón, acetonitrilo, y similares se pueden utilizar. Compuestos tales como 4-dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol etc. Pueden ser utilizados en el rango de 0.05 a 2 equivalentes. La temperatura de reacción en el rango de 0 °C a temperatura de reflujo del solvente se puede utilizar, preferiblemente, 20 °C a 80 °C. La duración de

149
766

la reacción puede variar desde 0.5 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas.

Ruta 4:



(Ih) (Ii) (I)

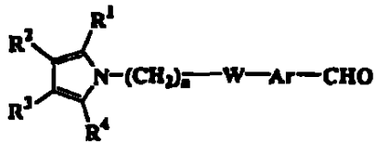
La reacción de un compuesto de fórmula general (Ih) en donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (Ii), donde todos los símbolos son como se definió anteriormente y R representa al kilo (C_1-C_8) para lograr un compuesto de fórmula (I) donde R^5 y R^6 representa un enlace y todos los otros símbolos son como se definió anteriormente, se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción Wittig Horner en la presencia de una base tal como hidruros de metal alcalino, como NaH o KH, alcoxidos de metal alcalino tales como NaOMe, NaOEt, K^+t-BuO^- o mezclas de estos, organolitios, como CH_3Li, BuLi, sec-BuLi, LDA y similares, los solventes apróticos tales como THF, dioxano, DMF, DMSO, DME y los similares o mezclas de

200
767

estos se pueden emplear. El HMPA favorece la progresión de la reacción pero no es esencial. La reacción de puede llevar a cabo a una temperatura que varia desde -80 °C a 100 °C, preferiblemente desde 0 °C a 30 °C. La reacción tiene lugar mas efectivamente bajo condiciones anhidras o inertes.

El compuesto de fórmula (I) donde R^5 y R^6 represente un enlace y se puede reducir a un compuesto de fórmula general (I) donde R^5 y R^6 representan cada uno átomo de hidrógeno mediante la reacción con gas de hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como Pd/C, Rh/C, Pt/C Raney Ni y similares al 5-10%, se puede emplear 5-100% P/P del catalizador o la mezcla de estos. La presión del gas hidrógeno puede ser una atmósfera a 80 psi. Los solventes adecuados son alcoholes tales como el etanol, metanol y similares, etil acetato, THF, dioxano, ácido acético y similares. La temperatura puede estar en el rango de 20°C A 80°C, puede ser utilizada para este proceso de reducción. Solventes metálicos tales como magnesio en alcohol o amalgama de sodio en alcohol se puede también utilizar, para este proceso de reducción.
De acuerdo a una caracteristica de la presente invención, se proporciona un intermedio de fórmula (1h),

224
768



(1h)

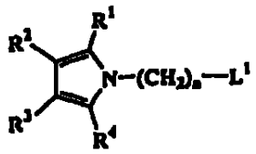
En donde R^1, R^2, R^3, R^4 pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo(C_1-C_{12}) lineal o ramificado, alquenilo(C_1-C_{12}) lineal o ramificado, alquinilo(C_1-C_{12}) lineal o ramificado, cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquenilo(C_3-C_7), bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi(C_1-C_{12}), alquenoxi(C_1-C_{12}), ciclo(C_3-C_7)alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C_1-C_{12})alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil(C_1-C_{12})alquilo, heteroar(C_1-C_{12})alquilo, heteroariloxi, heteroar(C_1-C_{12})alcoxi, heterociclialquiloxi, acil, aciloxi, acilamino, amino mono-sustituido o di-sustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como estrés y amidas, hidrocialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo,

769
207

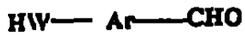
alquilotio(C_1-C_{12}), tio(C_1-C_{12})alquilo, ariltio, alcoxicarbonilamino(C_1-C_{12}), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarboilamino; alquilamidino, alquilguanidino, dealquilguanidino, hidrazino, alquil hidrazino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de grupos sulfenilo y sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido sulfónico y sus derivados, ácidos fosfónico y sus derivados, n representa un entero que varia de 1 a 8; w representa O, S o NR^9, donde R^9 representa hidrógeno, grupos alquilo o arilo(C_1-C_{12}); Ar representa un grupo aromático sustituido o no sustituido divalente simple o fusionado , heteroaromático o heterociclico;

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del intermedio de fórmula general (1h) como se definió anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (1c)

770
203



(1c)



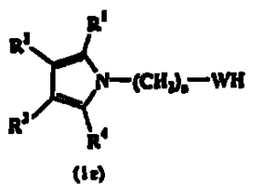
(1j)

Donde, R^1-R^4, n son como se definió anteriormente y L^1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o grupos saliente tal como metanesulfonato, trifluorometamesulfonato, p-toluenesulfonato y similares con el compuesto de fórmula (1j), donde Ar y W son como se definió anteriormente.

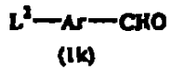
La reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (1j) para producir un compuesto de fórmula (1h) se puede llevar a cabo en la presencia de solventes tales como acetona, THF, DMSO, dioxano, 2-butanona, acetonitrilo, DMF, DME, benceno, tolueno, xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, tert-butanol, pentanol y similares o una mezcla de estos. Bases tales como carbonatos de metales alcalinos tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, $CsCo_3$ y similares se pueden utilizar; hidróxido de metales alcalinos como NaOH, KOH y similares; o mezclas de estos se pueden utiliza. Hidruros de metales alcalinas tales

como NaH, KH y similares, se pueden utilizar en casos cuando el solvente utilizado no es prótico y no contiene grupo carbonilo. La temperatura de reacción puede variar desde 20°C a temperatura de reflujo del o los solventes utilizado y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas. La atmósfera inerte se puede mantener al utilizar gases inertes tales como N_2, Ar o He.

Alternativamente, el intermedio de fórmula general (1h), también se puede preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula genera (1e),



(1e)



(1k)

Donde R^1-R^4, n y w son como se definió anteriormente y con un compuesto de fórmula (1k), donde Ar es como se definió anteriormente y L^2 es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo. La reacción del compuesto de fórmula (1e) con el compuesto de fórmula (1k) para producción compuesto de fórmula(1h) se puede llevar a cabo la presencia de solventes tales como THF, DMF, DMSO, DME y similares. Se puede utilizar la mezcla de los solventes.

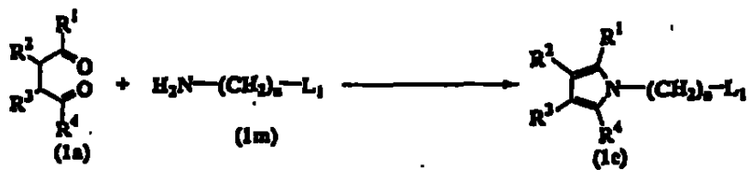
PPZ
205

La atmósfera inerte se puede mantener al utiliza gases inertes tales N_2, Ar o He. La reacción se puede efectuar en la presencia de bases tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, NaH o mezclas de estos. La temperatura de reacción puede variar desde 20°C a 150°C preferiblemente a una temperatura en el rango de 30°C a 100°C. La duración de la reacción puede varia des 1 a 24 horas, preferiblemente desde 2 a 6 horas.

La reacción del compuesto de fórmula general (1e) en donde w representa O y todos los otros símbolos son como de definió anteriormente por el compuesto de fórmula (1j) se puede llevar a cabo utilizando agentes de acoplamientos adecuados tales como diciclohexilo urea, triarilpospino/dialquilazadicarboxilato tal como PPh_3/DEAD y similares. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de solvente tales como THF, DME, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, tolueno, acetonitrilo, carbotetracloruro y similares. La atmósfera inerte se puede mantener al utilizar gases inertes tales como N_2, Ar o He. La reacción se puede efectuar en la presencia de DMAP, HOBT y ellos se pueden utilizar en el rango de 0.05 a 2 equivalentes, preferiblemente 0.25 a 1 equivalentes. La temperatura de reacción puede variar desde 0 °C a 100°C,

preferiblemente a una temperatura de 20°C a 80°C. La duración de la reacción puede variar desde 0.5 a 24 horas, preferiblemente desde 6 a 12 horas.

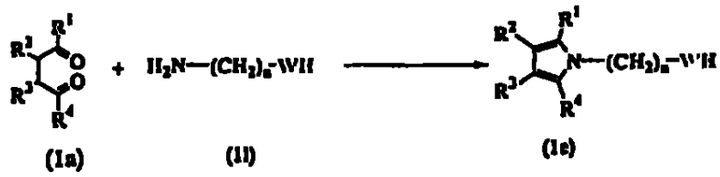
En otra modalidad de esta invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (1c) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1a) en donde R^1-R^4 son como se definía anteriormente,



Con cualquier compuesto amino sustituido (1m), en donde todos los símbolos son como se definía anteriormente, para producir el intermedio de fórmula general (1c).

Aún en otra modalidad de esta invención se proporciona una proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (1e), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1a) en donde R^1-R^4 son como se definió anteriormente,

774 207



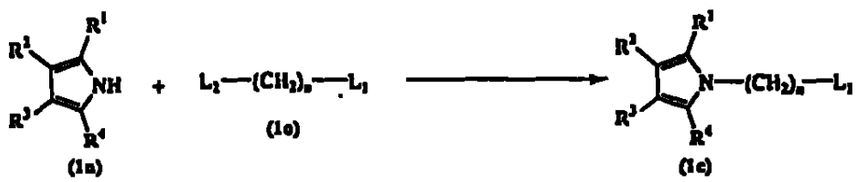
(Ia) (II) (Ie)

Con cualquier compuesto amino sustituido (II), donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, para producir el intermedio de fórmula general (Ie).

Las reacciones de un compuesto de fórmula general (Ia) con un compuesto de fórmula general (II) a un compuesto de fórmula general (Im) e puede llevar a cabo neto o en presencia del solventes o una mezclas de estos tales como tetrahidrofurano hexano, tolueno, metanol, etanol, heptano, éter de petróleo, xileno, benceno, etil acetato, tert-butilo acetato, 1,2-dicloroetano, so-propanol, tert-butanol, dioxano, ciclohexano, acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción puede variar desde 0°C a la temperatura de reflujo del o los solventes utilizado. El agua producida se puede remover utilizando un separador de agua Dean Stark o mediante absorbedores de agua tales como tamices moleculares. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una atmósfera inerte tal con N_2, He o Ar. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido

propanoico , ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido benzenesulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido cloropropanoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropanoico, ácido malonico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido benzoico halogenado, ácido toluico y similares.

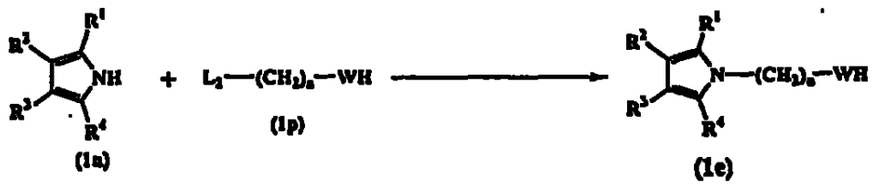
Ahora otra modalidad de esta invención se proporciona un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (1c), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1n) en donde R^1-R^4 son como se definia anteriormente,



Con el compuesto de fórmula (1o) donde L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes y representan grupos salientes tales como átomo de halógeno como Cl, Br, o I, metanesulfonato, p-toluenesulfonato y similares; y n como se definió anteriormente.

776
2084

En la otra modalidad de esta invención, se proporciona un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (1e), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (1n) donde R^1-R^4 es como se definia anteriormente.



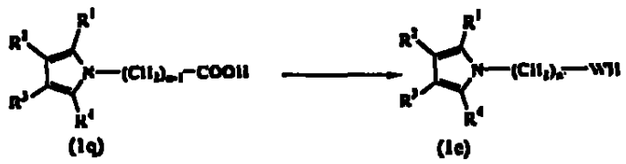
Con el compuesto de formula (1p) donde L^2 representa grupos salientes tales como átomo de halógeno como Cl, Br, o I, metanesulfonato, p-toluenesulfonato y similares; y n como se definió anteriormente.

La reacción de compuesto de fórmula general (1n), con (1o) o (1p) se puede llevar a cabo en solventes tales como alcohol como metanol, etanol, iso-propanol y similares; THF, dioxano, DMSO, DMF, acetonitrilo, heptano, benceno, tolueno, xileno y similares. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de bases tales como NaH, KH, Na_2CO_3, K_2CO_3, NaOH, KOH, $LiNH_2$, $NaNh_2$ y similares. El catalizador de transferencia de fase tal como haluro de tetrabutil amonio, hidróxido de tetrabutil

777
240

amonio (TBAH) y similares se pueden utilizar. La temperatura de reacción puede variar desde 0°C. a temperatura de reflujo del disolvente empleado. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una atmósfera inerte tal como N_2, He o Ar.

En otra modalidad de esta invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (1e), en donde R^1-R^4 y n son se definia anteriormente y w representa O, que comprende reducir el ácido correspondiente.



La reducción del compuesto de fórmula general (1q) se puede lleva a cabo en la presencia de solventes o una mezcla de estos tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter y similares. La temperatura de reacción puede variar desde 0°C a temperatura de reflujo del o los solventes utilizados. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una atmósfera inerte tal como N_2, He o Ar.

778
24

Agentes de reducción adecuados tales como borohidruro de sodio/yodo, diborano y sus derivados, $LiAlH_4$ y similares.
El compuesto de fórmula general (1q) se puede preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula general (1n)con un compuesto de $L_1(CH_2)_{n-1}$ COOR, donde L_1 y R es como se definió anteriormente, seguidos por la hidrólisis de el grupo Ester a sido utilizando métodos ya utilizado.
Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétrico y ocurren bien sea como racematos o mezclas racémicas así como también diastereómeros individuales de cualquiera de los isómeros posible, incluyendo isómeros ópticos, estando incluidos en la presente invención. Los esteroisómeros de los compuestos de la presente invención se pueden prepara mediante una o más vías presentadas adelante:

i. Uno o más reactivos se pueden utilizar en su forma isómerica simple. Por ejemplo, compuesto (1b) o (1d) pueden ser estereoisómeros puros.
ii. Catalizadores óptimamente puros o ligandos quirales junto con catalizadores metálicos se puede emplear en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser Rhodium, Ruthenium, Indium y similares. Los ligandos quirales puede ser perferiblemete pospinas quirales.

779

(Principles of asymmetric synthesis J E Baldwin Ed. Tetrahedron series, volumen 14, página no. 331-316).

iii. Mezclas de esteroisómeros se pueden resolver mediante métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolución de sales de diastereómericas formadas con ácidos quirales o bases quirales. Los ácidos quirales pueden ser ácido tartárico, ácido mandelico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, ácidos amino y similares. Las bases quilares pueden ser cinchona alcaloides, (+) o (-)brucina, α-metil benzilamina, (+) o (-) fenil glicinol, efedrina, azúcares amino como glucosaminas o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares.

iv. La resolución de las mezclas de estereisómeros también se puede efectuar mediante métodos químicos mediante la derivación del compuesto con un compuesto quiral tal como aminas quirales, ácidos quirales, amino alcoholes quirales, amino ácidos en una mezcla 1:1 de diastereómeros y los diastereómeros se pueden separa mediante métodos convencionales de cristalización fraccional, Cromatología y similares seguidas mediante

780
245

división de los derivados (Jaques et al. "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981; R.A. Sheldon, en "Chirotechnology", Marcel Dekker, Inc. NY, Basel, 1993,173-204 y las referencias allí; A.N. Collins, G.N. Sheldrack y J. Crosby, en "Chirality in industry II", John Wiley & Sons, Inc, 1997, 81-98 y las referencias que aparecen allí; E.L. Eliel and S.h. Wilen, in "Stereochemistry of Organic Compound", John Wiley & Sons, inc, 1999, 297-464 y las referencias que allí aparecen.)

Se apreciará que en cualquiera de las reacciones anteriormente mencionadas cualquier grupo reactivo en la molécula del substrato se puede proteger, de acuerdo con practica química convencional. Los grupos protectores adecuados en cualquiera de las reacciones anteriormente mencionados son aquellos utilizados convencionalmente en la técnica. Los métodos de formación y remoción en tales grupos protectores son aquellos con métodos convencionales apropiados a la molécula que está siendo protegida. T.W. Greene y P.G.M Wust "Protective groups in organic Síntesis", John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3rd Ed., 201-245 junto con las referencias que con ellas aparecen.

781
244

Se apreciará que la preparación anteriormente mencionada de los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y/o solvatos farmacéutica aceptablemente son un procedimiento estereóselectivo y que el compuesto de fórmula (I) es un esteroisómero simple. Favorablemente, un compuesto de fórmula (I) se presenta en mezcla con menos del 50% p/p de sus isómero racémico, adecuadamente 80-100% y preferiblemente 90-100% puro, tal como 90-95%, mas preferible 95-100%, por ejemplo 95%,96%,97%,98%,99% y 99.99% ópticamente puro.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable de estos, y/o solvato farmacéuticamente aceptable de estos se encuentra en forma ópticamente pura.

La estereoquímica absoluta de los compuestos se puede determinar utilizando métodos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

Las sales farmacéutica aceptables que forman una parte de esta invención se pueden preparar al tratar el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como

782
215

hidruro de sodio, metóxido de sodio, etoxido de sodio, hidróxido de sodio, tert-butoxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio, alcoxido de magnesio y similares. Los solventes tales como el agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, 2-butanona, dioxano, propanol, butanol, isopropanol, disopropil éter, tert-butil éter o mezclas de estos se pueden utilizar. Las bases orgánicas tales como lisina, arginina, metil bezilamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina y sus derivados se pueden utiliza. Las sales de adición ácida, siempre que sean aplicable se puede pueden preparar mediante tratamiento con ácidos tales como ácido tartárico , ácido mandelico, ácido fumárico, ácido malico, ácido láctico, ácido maleico, ácido salicilico, ácido cítrico, ácido ascórbico ácido benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido hidroxinaptoico, ácido metano sulfónico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succínico, ácido plamítico, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares en solventes tales como agua, alcoholes, éteres, etil acetato, dioxano, THF, acetonitrilo, DMF o una cetona de alquilo inferior tal como acetona, o mezclas de estos.

783
246

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica, que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticos aceptable de estos como un ingrediente activo, junto con diluyentes portadores farmacéuticamente empleados y similares.

Las composiciones farmacéuticas que obtienen un compuesto de la presente invención se puede preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describió en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995. Las composiciones pueden estar en formas convencionales, tales como cláusulas, tabletas, polvos, soluciones, suspensiones, melazas, aerosoles o aplicaciones tópicas. Ellas pueden contener portadores sólidos o líquidos adecuados o en medios adecuados estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las composiciones pueden contener 0.5 a 20%, preferiblemente 0.5 a 10% el peso del compuesto activo, el resto son portadores farmacéuticamente aceptables, excipiente, diluyente, solventes y similares.

784
217

Las composiciones típicas contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de esta, asociada con excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser un portador o un diluyente o ser diluido mediante un portador, o incluidos dentro de un portador el cual puede estar en la forma de una cápsula, saco, papel u otro contenedor. Cuando el portador sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semi-sólido o liquido, que actúa como un vehiculo, excipientes o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber sobre un contenedor sólido granular por ejemplo en un saco. Algunos de los portadores adecuados son agua, soluciones de sal, alcoholes, polietileno glicoles, aceite de castor polihidroxietoxilado, aceite de maní, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sucrosa, ciclodextrina, amilosa, esterato de magnesio, talco, gelatina, ágar, pectina, acacia, ácido esteárico o ésteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, amina de ácidos y grasos, monogliceridos de ácidos gradós y digliceridos, esteres de ácidos grasos pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Similarmente, el portador o

785
248

diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocida la técnica, tal como monoestearato de glicerol o distearato de glicerol, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humetantes, emulsificante y agentes de suspensión, preservativos, agentes endulzantes o agentes saborizantes. Las formulaciones de la invención se puede fórmular con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida, o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente al emplear procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y mezclar, si se desea, con agentes auxiliares, emulsificantes, amortiguadores, y/o sustancias colorantes y similares, que no reaccionaran deletreadamente con los compuesto activos.

La ruta de administración puede ser cualquier ruta, que transporte efectivamente la droga activa al sitió apropiado o deseado de acción efectiva, tal como oral como nasal, transdérmica, pulmonal o parental por ejemplo, retal, deposito, subcutánea, intravenosa, intrauretal, intramuscular, intranasal, solución

786
249

oftálmica o un ungüento, preferiblemente a través de la ruta oral.

Si un portador sólido se utiliza para la administración oral, la preparación puede ser en forma de tableta, ubicada en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de glóbulo o puede estar en la formula un trocisco o pastilla. Si se utiliza un portador liquido, la preparación puede ser en la forma de una melaza, emulsión, cápsula de gelatina suave o líquido estéril inyectable tal como una suspensión o solución liquida acuosa o no acuosa.

Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fórmula (I) disuelto o suspendido en un portador liquido, en particular un portador acuoso. Para aplicación de aerosol. El portador puede contener adictivos tales como agentes de solubilización, por ejemplo propileneno glicol, tensoactivos, mejoradores de absorción tales como licitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o preservativos tales como parabenos.

787
220

Para aplicación parental, particularmente adecuados son las soluciones inyectables o las suspensiones, preferiblemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de castor polihidroxilado.

Las tabletas, grageas o cápsulas que tiene talco y/o portadores del carbohidrato o ligados o similares son particularmente adecuados para la aplicación oral. Preferiblemente, los portadores para tabletas, gragea o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de papa. La melaza o elixir se puede utilizar en casos en donde se puede emplear un vehículo endulzado. Una tableta típica puede ser preparada mediante técnicas de tableteo convencional que puede contener:

Corazón:

compuesto activo (como compuesto libre o sal de este)	5.0 mg
dióxido de silicio coloidal	1.5 mg
celulosa, microcristalina	70.0mg
goma de celulosa modificada	7.5 mg
estearato de magnesio	ad.
Recubrimiento:	

788
221

HPMC aprox	9.0 mg
*Mywacett 9-4 T aprox	0.9 mg
* monoglicerido acilalado utilizado como plastificado para recubrimiento de pliculas.	

Los compuestos de fórmula general (I) o las composiciones de estos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades originadas por desordenes metabólicos tales como hiperlipidemia, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperglicemia, obesidad, o inflamación.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de hipercolesteremia, hipercolesteremia familiar, hipertrigliceridemia, diabetes tipo 2, dislipidemia, desordenes relacionados con el síndrome X tales como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, enfermedad cardiaca coronaria, aterosclerosis, xantoma, ataque, enfermedades vascular periférica y desordenes relacionados con complicaciones diabéticas, ciertas enfermedades renales tal como glomerulonepritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, retinopatia, nefropatia, psoriasis,

789
222

síndrome ovariano policistico, osteoporosis, enfermedad intestinal inflamatoria, distrofia miotonica, arteriosclerosis, Xanthoma, pancreatitis y para el tratamiento de cancel.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, especialmente, un humano necesitado de tal tratamiento, la prevención, eliminación, alivio o mejoramiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Los compuestos de la presente invención son efectivos en una amplia gama de dosis, sin embargo la dosis exacta con el modo de administración y forma de composición dependerá del sujeto a ser tratado y se determina por el médico o veterinario responsable para el tratamiento del sujeto. Generalmente, dosis desde aproximadamente 0.025 a aproximadamente 200mg preferiblemente desde 0.1 a aproximadamente 100mg, por día se pueden utilizar. Generalmente, la forma de verse solitario comprende aproximadamente 0.01 a 100mg del compuesto de fórmula (I), como un ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosis usualmente adecuadas para administración nasal, oral,

790 225

transdérmica o pulmonal comprende desde aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde 0.01 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo mezclado con un portado diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento y la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de la fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento de este para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas en este documento.

En otro aspecto de la presente invención el uso de los compuestos de la presente invención solos o en combinación con estatinas, glitazones, biguanides, inhibitores angiotensina II, aspirina, insulina, secretagogue, inhibitor β-sitosterol, sulfanilureas, insulina, derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico,

791 a24

colestiramina, colestipol o probucol, inhibidores de α-glicosidasa o antioxidantes, se pueden administrar juntos o dentro de tal periodo de tal forma que actúen sinérgicamente juntos.

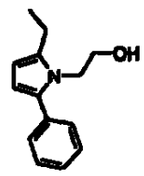
La invención se explica en detalle durante los ejemplos dados adelante los cuales se proporcionan por vía de ilustración solo y por lo tanto no deben constituir limitante del alcancé de la invención.

(Los datos de los espectros (1H NMR dados en la tablas (vide infra) son registrado utilizando un espectrómetro de 300NHz (Bruker avance-300) y reportados en escala δ. Hasta que se mencione otra cosa como el solvente utilizado para el NMR es $CDCl_3$ utilizando tetrametil silano como estándar interno).

Preparación 1:

Preparación de 1-(2-hidroxietil)-5-etil-2fenil-1H-pirrol (Compuesto No. 17):

792
225



(Compuesto No. 17)

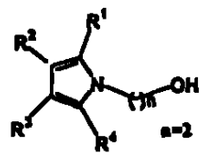
Una mezcla de 1-fenil-hexano-1,4-diona(5 g), etanol amina (1.6 g)y acido pivalico (2.15 g)en una mezcla solvente que contiene n-heptano: tetrahidrofurano: tolueno (4:1:1,50 mL) se refluyó con agitación a 110-120°C. El agua formado durante la reacción se removió azeotropicamente durante 3 a 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se removió. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL), agua (50 mL), y luego con agua soluble (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó. El compuesto crudo se obtuvo como una masa aceitosa. La sustancia cruda se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

De manera similar aquella describe la preparación fórmula general (1e) se prepararon de las dicetonas apropiadamente sustituidas como se mencionó en la tabla

798
226

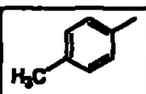
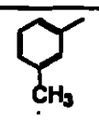
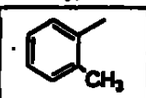
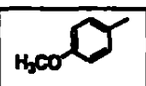
1. la última puede ser sintetizada al utilizar varias rutas encontradas en la literatura.

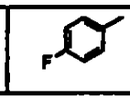
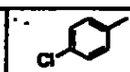
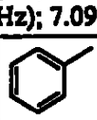
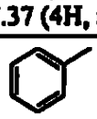
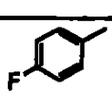
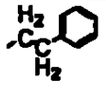
TABLA 1:

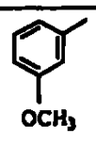
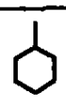
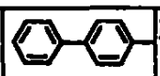
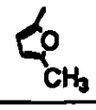
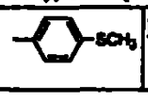
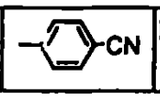
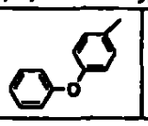
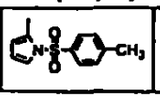


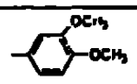
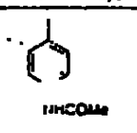
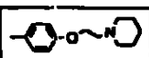
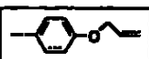
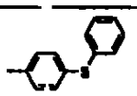
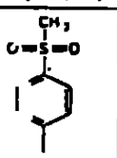
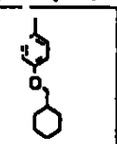
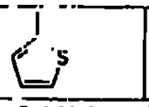
(Ie)

794
227

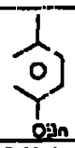
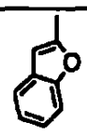
Comp. No.	Substituents on the pyrrole ring in (1e)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
1.	CH_3	H	H	CH_2CH_3	Mol. Wt.=153	Yield=53%
	^{1}H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.22 (3H, s);2.56 (2H, q, J = 7.4 Hz); 3.71 (2H, t, J = 5.86 Hz); 3.88 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.79 - 5.81 (2H, m).					
2.	CH_3	H	H	$(CH_2)_2CH_3$	Mol. Wt.=167	Yield=36%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.82 (2H, m).					
3.	CH_3	H	H	$(CH_2)_3CH_3$	Mol. Wt.=181	Yield =58%
	^{1}H: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.36 - 1.4 (2H, m); 1.58 - 1.67 (2H, m); 2.22 (3H, s); 2.53 (2H, t, J = 7.7 Hz); 3.7 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.7 - 5.8 (2H, m).					
4.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=201	Yield = 62%
	^{1}H: 2.33 (3H, s); 3.5 - 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.05-4.09 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.25-7.29 (1H, m); 7.30- 7.38 (4H, m).					
5.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=215	Yield = 55%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.37 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.10 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.94 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
6.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=215	Yield = 60%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.57 (2H, t, J = 6 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09-7.3 (4H, m).					
7.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=215	Yield = 60%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.36 (3H, s); 3.58 (2H, t, J = 6 Hz); 4.07 (2H, t, J = 6.06 Hz); 5.94 (1H, d, J = 2.28 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.09-7.15 (2H, m); 7.24-7.29 (2H, m).					
8.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=231	Yield = 45%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.53 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.84 (3H, s); 4.0 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.2 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
9.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=280	Yield = 55%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 3.61 - 3.63 (2H, m) 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.95 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.25 - 7.3 (2H, m); 7.47 - 7.52 (2H, m).					

10.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=219	Yield = 32%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J=2.8); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.04 - 7.1 (2H, m); 7.26 - 7.37 (2H, m)					
11.	CH_3	H	H		Mol. Wt.=235.5	Yield = 61%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.12 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.2 Hz); 7.09 - 7.37 (4H, m).					
12.	CH_3	H			Mol. Wt.=277	Yield = 90%
	^{1}H: 2.37 (3H, s); 3.5 (2H, t, J = 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.2 (1H, d, J=2.8); 7.1 - 7.4 (10H, m).					
13.	i-Pr	H	H	i-Pr	Mol. Wt.=195	Yield = 93%
	^{1}H: 1.21-1.24(12H, d, J=6.7 Hz); 2.91 - 2.98 (2H, m); 3.77 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.8 (2H, s).					
14.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. =229	Yield = 86%
	^{1}H: 1.29 (6H, d, J = 6.78 Hz); 3.0-3.05 (1H, m); 3.51 (2H, t, J = 6.21 Hz); 4.12 (2H, t, J = 6.25 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.125 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.27-7.31 (3H, m) 7.37 (2H, m)					
15.	i-Pr		H		Mol. Wt. =366	Yield = 45%
	^{1}H: 1.43-1.45 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.3 – 3.4 (1H, m); 4.09 - 4.1 (2H, m); 3.80 - 3.85 (2H, m); 6.85 (1H, s); 7.0 – 7.5 (9H, m).					
16	$-C_2H_5$	H	H	$-C_2H_5$	Mol. Wt. =167	Yield = 82%
	^{1}H: 1.26 (6H, t, J = 7.4 Hz); 2.59 (4H, q, J = 7.4 Hz); 3.76 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.93 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.86 (2H, s)					
17	$-C_2H_5$	H	H		Mol. Wt. =215	Yield = 82%
	^{1}H: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz); 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz); 3.57 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.09 (2H, t, J = 5.9 Hz); (1H,d, J = 3.4 Hz); 6.1(1H,d, J = 3.4 Hz); 7.28-7.39 (5H, m)					
18	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =229	Yield = 76%
	^{1}H: 2.23 (3H, s); 2.8-2.9 (2H,m); 2.91-2.99 (2H, m); 3.69 (2H, t, J = 5.8 Hz); 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.83 (1H,d, J = 3.3 Hz); 5.88 (1H,d, J = 3.6 Hz); 7.17-7.31 (5H, m)					

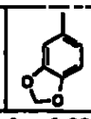
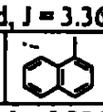
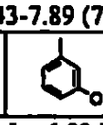
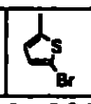
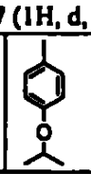
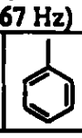
19	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =231	Yield = 80%
	^{1}H: 2.33 (3H, s); 3.64 (2H, t, J = 6 Hz); 3.82 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H,d, J = 3.3 Hz); 6.12 (1H,d, J = 3.3 Hz);6.8-7.32 (4H, m)					
20	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =207	Yield = 82%
	^{1}H: 1.24-1.81 (10H, m); 2.23 (3H, s); 2.47-2.52 (1H, m); 3.76-3.78 (2H, m); 3.94 (2H, t, J = 6 Hz); 5.79-5.83 (2H,m)					
21	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =277	Yield = 76%
	^{1}H: 2.32 (3H,s); 3.6 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); (1H,d, J = 2.94 Hz); 6.15 (1H, d, = 3.39 Hz); 7.2-7-6 (9H, m)					
22	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =191	Yield = 70%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.81-3.83 (2H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.33 (2H, dd, J = 3.3 Hz, J_2 = 3.4 Hz); 6.43 (1H, dd, J = 1.87 Hz, 1.88 Hz); 7.402-7.407 (1H, m)					
23	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =205	Yield = 80%
	^{1}H: 2.30 (3H,s); 2.32 (3H, s); 3.85 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.15 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.43 Hz); 6.22 (1H, d, J=3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J=3.54 Hz)					
24	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =247	Yield = 100%
	^{1}H: 2.3 (3H,s); 2.49 (3H, s); 3.58 (2H,t, J = 6.03 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.93 -5.94 (1H, dd, J_1 = 0.738 Hz, J_2 = 0.665 Hz);6.0(1h, d, J=3.4 Hz); 7.22-7.32 (4H, m)					
25	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =226	Yield = 70%
	^{1}H: 2.34 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.14 (2H, t, J = 6 Hz); 6.011(1H, d, J= 3.4 Hz); 6.23 (1H, d,J= 3.5 Hz); 7.5 (2H, d,J= 8.5 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
26	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =293	Yield = 76%
	^{1}H: 2.33 (3H,s); 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.09 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9(1H, d, J = 3.31 Hz); 6.08(1H, d, J = 3.38 Hz); 6.99-7.38(9H, m)					
27	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =344	Yield = 85%
	^{1}H: 2.8 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.59 (2H, t, J = 5.7 Hz); 3.74 (2H; t, J = 5.7 Hz); 5.63 (1H, d, =3.4 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.25-6.26 (1H, m); 6.31 (1H, t, J = 3.3 Hz); 7.23 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.43-7.48 (3H, m)					

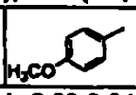
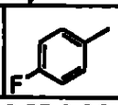
28	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =261	Yield = 100%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.65 (2H, t, J = 5.9 Hz); 3.88 (3H, s); 3.9 (3H, s); 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.94-5.95 (1H, m) 6.0 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)					
29	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. =258	Yield = 78%
	^{1}H: 2.12 (3H, s); 2.3 (3H, s); 3.61 (2H, t, J= 6.03 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.9 (1H, d, J=2.7 Hz); 6.02 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.7(2H, d, J=8.5 Hz); 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz)					
30	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 328	Yield = 92%
	^{1}H: 1.4-1.63 (6H, m); 2.3 (3H, s); 2.48-2.5 (4H, m); 2.75 (2H, t, J = 6.03 Hz); 3.5 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.91-5.92 (1H, m); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.889 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
31	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 257	Yield = 83%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.6 (2H,t, J= 6 Hz); 4.03 (2H, t, J= 6.1 Hz); 4.55 (2H, d, J= 5.3 Hz); 5.28-5.32(2H, dd, J= 1.35 Hz J_2 = 1.35 Hz); 5.40-5.46 (1H, dd, J = 1.56 Hz, J_2 = 1.5 Hz); 5.93 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.04 (1H, d, J= 3.42 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz)					
32	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 309	Yield = 79%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.64 (2H, t, J= 6 Hz); 4.08 (2H, t, J= 6.09 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.11 (1H, d, J=3.45 Hz); 7.25-7.42 (9H, m)					
33	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 279	Yield = 80%
	^{1}H: 2.35 (3H,s); 2.08(3H, s) 3.68 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz); 6.02 (1H, d, J= 3.5 Hz); 5.7 (1H, d, J=3.5 Hz); 7.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.94 (2H, d, J=8.5 Hz)					
34	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 313	Yield = 89%
	^{1}H: 1.03-1.69 (11H, m) 2.3 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz);3.7 (2H, d, J= 6.2 Hz);4.04 (2H, t, J = 6 Hz)5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.88 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.29 (2H, d, J= 8.5 Hz)					
35	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 207	Yield = 55%
	^{1}H: 2.3 (3H, s), 3.74 (2H, t, J = 3.4 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz);6.2 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.03-7.05 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)					

798
2.31

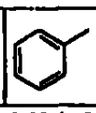
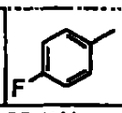
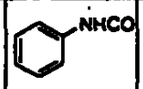
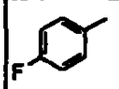
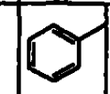
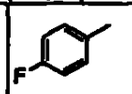
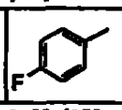
36	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt.= 307	Yield = 98%
	^{1}H: 2.3 (3H, s), 3.58 (2H, t, J =6.0 Hz); 4.0 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.0 (2H,s); 5.91 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.96-6.99 (2H, m); 7.27-7.45 (7H, m)					
37	H	H	H		Mol. Wt.= 187	Yield = 99%
	^{1}H: 3.7 (2H, t, J = 5.4 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.4 Hz); 6.23 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.4-7.8 (5H, m)					
38	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt.= 165	Yield = 61%
	^{1}H: 0.58 - 0.61 (2H, m); 0.79-0.85 (2H, m); 1.66-1.7 (1H, m); 2.24 (3H, s); 3.87 (2H, t, J = 5.87) Hz; 4.11 (2H, t, J = 5.89 Hz); 5.69 (1H, d, J = 3.26 Hz); 5.76 (1H, d, J = 3.2 Hz)					
39	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt.= 241	Yield = 47%
	^{1}H: 2.36 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.57 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.69 (1H, s); 7.54-7.2 (4H, m)					
40	$-CH_3$	$COOCH_3$	H		Mol. Wt. = 259	Yield = 92%
	^{1}H: 2.63 (3H, s); 3.61-3.63; (2H, m); 3.79 (3H, s); 4.07-4.15 (2H, m); 6.54 (1H, s); 7.34-7.43 (5H, m)					
41	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 241	Yield = 58%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.0 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.8 Hz); 6.84 (1H, d, J = 3.8 Hz)					
42	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 245	Yield = 99%
	^{1}H: 1.43 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H,s); 3.6 (2H, t, J = 5.99 Hz); 4.02 (4H, m); 5.94 (1H, d, J - 3.28 Hz); 6.04 (1H, d, J = 3.35 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.69 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.6.9 Hz)					
43	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 221	Yield = 93%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 3.74 (2H, t, J = 6.0) Hz; 4.13 (2H, t, J = 6 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.17(1H, d, J=3.4 Hz); 6.67(1H, d, J=3.4 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.4 Hz)					
44	$-CH_3$	CH_3	H	C_6H_5	Mol. Wt. = 215	Yield = 50%
	^{1}H: 2.06 (3H, s); 2.2 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6); 4.07 (2H, t, J = 6);6.0(1H, s); 7.25 (1H, m); 7.3-7.4 (4H, m)					

799
232

45	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 245	Yield = 100%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 3.62 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.04 Hz); 5.92 (1H, d, J = 3.27 Hz); 5.98 (2H, s); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.84 (2H, d, J = 8.46 Hz); 7.16 (1H, s)					
46	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 251	Yield = 36%
	^{1}H: 2.37 (3H, s); 3.42 (2H, t, J = 5.85 Hz); 3.5-3.8 (2H, m); 6.02 (1H, d, J = 3.27 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.43-7.89 (7H, m)					
47	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 307	Yield = 100%
	^{1}H: 2.31 (3H, s); 3.56 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.03 Hz); 5.08 (2H,s); 5.94 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.93-7.44 (9H, m)					
48	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 286	Yield = 30%
	^{1}H: 2.31 (3H, s); 3.76 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.95 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.9 (1H, d, J = 3.78 Hz).					
49	$-CH_3$	H	H		Mol. Wt. = 259	Yield = 100%
	^{1}H: 1.33 (6H, d, J = 5.13 Hz); 2.94 (3H, s); 3.60 (2H, t, J = 6.07 Hz); 4.03 (2H, t, J = 6.07 Hz); 4.52-4.60 (1H, m); 5.92 (1H, d, J = 2.82 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.27 (2H, d, J = 8.67 Hz)					
50	$-CH_3$	H	CH_3		Mol. Wt. = 215	Yield = 57%
	^{1}H: 1.97 (3H, s); 2.29 (3H, s); 3.51 (2H, t, J = 6 Hz); 3.95 (2H, t, J = 6 Hz); 5.83 (1H, s); 7.25-7.43 (5H, m)					
51.	H	H	H	H	Mol. Wt. = 111	Yield = 98%

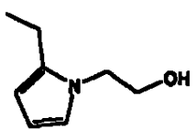
52.	CH_3	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 139	Yield = 65%
	^{1}H: 2.21 (6H, s); 3.70-3.72 (2H, m); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.76 (2H, s).					
53.	i-Pr		H	i-Pr	Mol. Wt. = 271	Yield = 42%
	^{1}H: 1.25 (12H, d, J=6.5 Hz); 2.97 (1H, sept, J = 6.7 Hz); 3.24 (1H, sep, J = 6.7 Hz); 3.85 (2H, m); 4.1 (2H, t, J = 7 Hz); 5.87 (1H, s); 7.19-7.32 (5H, m)					
54.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 259	Yield = 84%
	^{1}H: 1.27 (6H, d, J = 6.5 Hz); 2.99-3.04 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.15 Hz); 3.82 (3H, s); 4.09 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.67 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz)					
55.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 247	---
	^{1}H: 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.97-3.06 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.60 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.05-7.1 (2H, t, J = 8.8 Hz); 7.34-7.37 (2H, m)					

800
233

56.	i-Pr	H			Mol. Wt. = 323.2	Yield = 55%
	^{1}H: 1.34 (6H, d, J = 7 Hz); 3.09 (1H, sep, J = 7 Hz); 3.57 (2H, t, J = 4.5 Hz); 4.02 (2H, t, J = 4.5 Hz);6.22(1H, s); 7.03-7.30 (9H, m);					
57.	i-Pr				Mol. Wt. = 442	Yield = 52%
	^{1}H: 1.47 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.5 – 3.6 (1H, m); 3.59 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.79 (1H, s); 6.91 – 7.0 (3H, m) 7.08 – 7.19 (10H, m).					
58.		-H	H		Mol. Wt. = 281	79
	^{1}H: 1.55 (1H, s); 3.3 (2H, dd, J =6.0 Hz); 4.2 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.25 (2H, dd, J =3.6 Hz); 7.1(2H, t, J =7.0 Hz); 7.4 (1H, m, J = 9.0 Hz); 7.42 – 7.47 (6H, m)					
59.		-COOEt	H		Mol. Wt. = 353	55
	^{1}H: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.60 (1H, s, OH); 3.35 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.10 (2H, t, J = Hz); 6.69 (1H, s); 7.10 (2H, t, J = 9.9 Hz); 7.39 – 7.46 (7H, m)					
60.	i-Pr	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 167	68
	^{1}H: 1.2 (6H, d, J = 8 Hz); 2.2 (3H, s); 2.94 (1H, septet); 3.77 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.8(2H, s).					

Preparación 2

1-(2-hidroxietil)-2-etil-1H-pirrol (compuesto No. 61):



Una mezcla que contiene 1-(2-bromoetil)-2-acetil-1H-pirrol(8.2 g), etileno glicol(45 mL), glóbulos de hidroxido de potasio al 85% (8.91g) y hidrato de

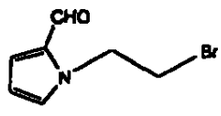
801
234

hidrozina 80% (6.76 mL) se agito a 200°C durante aproximadamente 1.5 hr junto con destilación simultanea de materiales volátiles. El producto obtenido se extrajo con acetato de etilo (2x100mL). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Del producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografia de columna (silica gel 100-200), utilizando etil acetato: pet. eter(8:2) como un eluente para obtener 2.2g del compuesto del titulo.

Comp. No.	Substituents on the pyrrole ring in (Ic)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
61.	C_2H_5	H	H	H	Mol. Wt. = 139	Yield = 42%
	^1H: 1.26 (3H, t, J = 6.0 Hz); 2.59 (2H, q, J_1 = 7.62 Hz, J_2 = 7.44 Hz); 3.84 (2H, t, J = 5.4 Hz); 3.98 (2H, t, J = 5.35 Hz); 5.92 - 5.93 (1H, m); 6.11 (1H, t, J = 3.12 Hz); 6.65 (1H, t, J = 2.22 Hz).					

Preparación 3

1-(2-bromometil)-1H-pirrol-2-carbaldehido (compuesto No. 62):



(Compuesto No. 62)

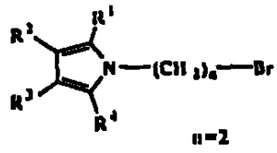
802
235

Una mezcla de 2-formilpirrol (1 g), hidróxido de potasio (2.3 g) y dru DMSO (20 mL) se agito bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,2-dibromoetano(7.9 g) gota a gota a 20-25°C y se agitó hasta que la reacción se completó. Se agregó agua (50mL) y la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (3x50mL). La capa orgánica conbinada se lavó con agua (30mL), seguido por aguas soluble (30 mL) y se secó sobre Na_2So_4. El solvente se evaporó y el compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel 100-200) utilizando etil acetato: hexano(2:8) como un eluente para obtener el compuesto del título.

De manera similar a aquella describe la preparación 3, los siguientes compuestos de la fórmula (1c) (dados en la tabla 3) se prepararon de los derivados de pirrol apropiadamente substituidos. El último puede ser sintetizado utilizando varias rutas encontradas en la literatura.

Tabla 3

803
236



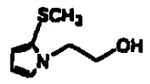
n=2

(Ic)

Comp. No.	Substituents on the pyrrole ring in (Ic)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
62.	CHO	H	H	H	Mol. Wt.= 202	Yield = 47%
	^{1}H: 3.65 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.33 (1H, m); 6.95 - 7.05 (2H, m); 9.5 (1H, m).					
63.	$COCH_3$	H	H	H	Mol. Wt.= 216	Yield = 32%
	^{1}H: 2.44 (3H, s); 3.67 (2H, t, J = 6 Hz); 4.65 (2H, t, J = 6 Hz); 6.16-6.18 (1H, m); 6.94 (1H, t, J = 6 Hz); 7.01-7.03 (1H, m).					
64.	-COPh	H	H	H	Mol. Wt.= 277	Yield = 66%
	^{1}H: 3.79(2H,t, J=6.08 Hz); 4.75(2H,t, J=6.12 Hz); 6.22(1H, dd, J_1=2.57Hz, J_2=2.53Hz); 6.825(1H, dd, J_1=1.64 Hz, J_2=1.67 Hz); 7.06-7.08 (1H, m); 7.45-7.80(5H, 1m)					

Preparación 4

Preparación de 1-(2-hidroxietil)-2-metiltio-1H-pirrol (compuesto No. 65):



(Compuesto No. 65)

A una mezcla de hidróxido de potasio (7.9g) y DMSO (90mL), 2-thiometilpirrol (4 g) gota a gota a 20-25°C, con agitación bajo atmósfera de hidrógeno. La agitación

804
237

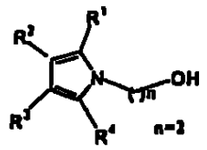
continuo durante 1 hr a 20-25°C. Se agregó etil bromoacetato (11.85g) gota a gota a 20-25°C y la agitación continuó durante 2 hr. En la mezcla de reacción (100 mL) agua DM se agregó y el pH se acidificó (pH=3) con HCl al 20% (30mL). La mezcla de reacción se extrajo con dietilety eter (2x50mL). El extrato orgánico combinado se lavó con agua DM (50mL), agua soluble saturado (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se evaporó para obtener 2-thiometilpirrol-1-yl-acetic ácido (4.5 g).

Ahora suspensión de borohiduro de sodio (1.77 g) en tetrahidrofurano (50 mL), se agrego 2-thiometilpirrol-1-il-ácido acético (4g) disuelto en THF (50 mL) gota a gota a 20°C -25°C durante 10-15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la evolución del gas de hidrógeno cesó, la mezcla de reacción se enfrió a 5-10°C y se agregó yodo (5.94g) disuelto en THF (20mL) gota a gota a 5°C-10°c y se agitó adicionalmente durante 2 hr al 20°C-25°C. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de solución KOH (10mL)y agua Dm (50 mL). La solución se extrajo con etil acetato (2x50 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (30 mL), agua soluble (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4.

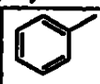
805
238

El solvente se evaporó bajo presión reducida, para obtener el título del compuesto.

De manera similar a aquella descrita en la preparación 4, los siguientes compuestos de fórmula (1e) (datos dados en la tabla 4) se prepararon del pirrol apropiadamente sustituido. El último puede ser sintetizado utilizando varias rutas encontradas en la literatura.



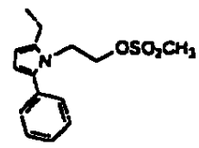
(1e)

Comp. No.	Substituents on the pyrrole ring in (1e)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
65.	SCH_3	H	H	H	Mol. Wt.= 157	Yield = 90%
	^{1}H: 2.2 (3H,s); 3.85 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.1 (2H, t, J = 5.5 Hz); 6.14 (1H, dd); 6.38 (1H, dd); 6.85 (1H, dd)					
66.		H	CH_3	H	Mol. Wt.= 201	Yield =13%
	^{1}H: 2.05 (3H, s); 3.75 (2H, t, J = 6 Hz); 4.03 (2H, t, J = 5.5 Hz); 6.07 (1H, s); 6.62 (1H, s); 7.27 - 7.42 (5H, m).					
67.	CH_3	H		H	Mol. Wt.= 201	Yield =57%
	^{1}H: 2.24 (3H, s); 3.82 - 4.01 (4H, m); 6.19 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.1 - 7.4 (5H, m).					
68.	CH_3	H	CH_3	H	Mol. Wt.= 139	Yield = 40.4%
	^{1}H: 2.02 (3H, s); 2.19 (3H, s); 3.7 - 3.9 (4H, m); 5.73 (1H, s); 6.38 (1H, s).					

806
239

Preparación 5

Preparación de metil 2-(5-etil-2-fenil -1H-pirrol-1-il) etano sulfato (Compuesto No. 90):



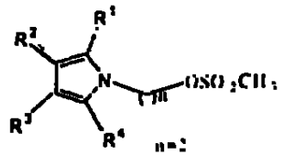
A una solución del compuesto 17 (4,0 g en 300 ml de diclorometano) obtenido en la preparación 1, se agregó trietilamina (2,75 ml) seguido mediante la adición de cloruro e meta sulfonilo (2,1 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura aproximadamente de 20 a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h (TLC). Después de completar la reacción, se agregó agua (30 ml) y se separó la capa orgánica. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml), agua (20 ml) y luego en agua salubre (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La sustancia cruda se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

807 240

De manera similar aquella descrita en la preparación 5 los siguientes compuestos de la fórmula (1c) (dados en la tabla 5) se prepararon de derivados de pirrol apropiadamente sustituidos (1e) descritos anteriormente.

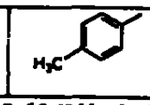
Tabla 5:

808 247

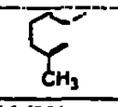
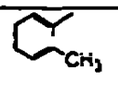
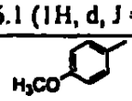
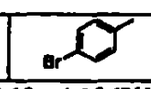
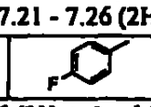
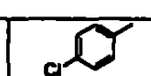
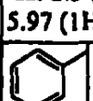
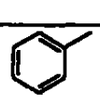
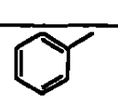


(1c)

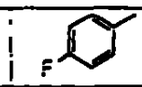
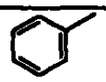
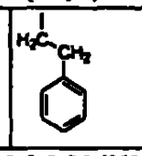
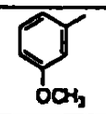
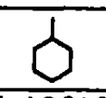
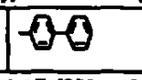
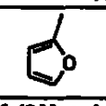
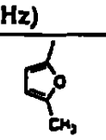
Comp. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (1c)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
69.	CH_3	H	CH_3	H	Mol. Wt. = 217	Producción = 98%

70.	C_2H_5	H	H	H	Mol. Wt. = 217	Yield = 90%
	^{1}H: 1.29 (3H, t, J = 2.64 Hz); 2.58 (2H, q, J = 7.32 Hz); 2.71 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.52 Hz); 4.41 (2H, t, J = 5.5 Hz); 5.92 (1H, m); 6.11 (1H, t, J = 3.16 Hz); 6.63 (1H, t, J = 2.26 Hz).					
71.	CH_3	H	H	CH_2CH_3	Mol. Wt. = 231	Producción = 56%
	^{1}H: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz); 2.25 (3H, m) 2.57 (2H, q, J = 7.42 Hz); 2.69 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m).					
72.	CH_3	H	H	$(CH_2)_2CH_3$	Mol. Wt. = 246	Producción = 45%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 7 Hz); 1.65 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.69 (3H, s); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.35 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 - 5.83 (2H, m)					
73.	CH_3	H	H	$(CH_2)_3CH_3$	Mol. Wt. = 259	Producción = 72%
	^{1}H: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.44 - 1.46 (2H, m); 1.58 - 1.62 (2H, m); 2.25 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 5.9 Hz); 2.7 (3H, s); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.39 (2H, t, J = 5.9 Hz); 5.8 (2H, s).					
74.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 279	Producción = 98%
	^{1}H: 2.34 (3H, s); 2.83 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27- 7.43 (5H, m).					
75.	CH_3	H		H	Mol. Wt. = 279	Producción = 86%
	^{1}H: 2.28 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.16 (2H, d, J = 5.4 Hz); 4.4 (2H, d, J = 5.4 Hz); 6.2 (1H, s); 6.9 (1H, s); 7.17 (1H, d, J = 6.75 Hz); 7.3 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.0 Hz).					
76.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 293	Producción = 68%
	^{1}H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.65 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.19- 7.25 (4H, m).					

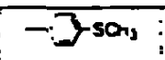
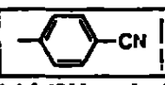
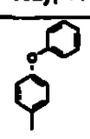
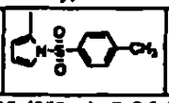
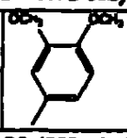
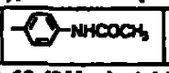
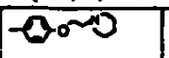
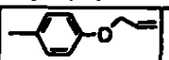
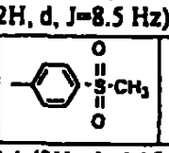
809
242

77.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 293	Producción = 95%
	^{1}H: 2.33 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.66 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.37 Hz); 6.09 (1H, d, J = 3.42 Hz); 7.12- 7.16 (2H, m); 7.25- 7.31 (2H, m).					
78.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 293	Producción = 55%
	^{1}H: 2.34 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 7.13- 7.29 (4H, m).					
79.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 309	Producción = 62%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.8 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.45 Hz); 4.24 (2H, t, J = 5.45 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.26 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
80.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 358	Producción = 70%
	^{1}H: 2.33 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.13 - 4.15 (2H, m); 4.2 - 4.25 (2H, m); 5.97 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.21 - 7.26 (2H, m); 7.52 - 7.55 (2H, m).					
81.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 297	Producción = 90%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.6 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.1 (2H, d, J = 5.6 Hz); 4.22 (2H, d, J = 5.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 - 7.1 (2H, m); 7.2 - 7.3 (2H, m).					
82.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 313.5	Producción = 82%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, d, J = 6.3 Hz); 4.25 (2H, d, J = 6.3 Hz); 5.96 - 5.97 (1H, dd); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.27 - 7.4 (4H, m).					
83.		H	CH_3	H	Mol. Wt. = 279	Producción = 90%
	^{1}H: 2.13 (3H, s); 2.73 (3H, m); 4.2 - 4.28 (4H, m); 6.05 (1H, s); 6.59 (1H, s); 7.29 - 7.43 (5H, m).					
84.	CH_3	H			Mol. Wt. = 355	Producción = 90%
	^{1}H: 2.3(3H, s); 2.73 (3H, s); 4.09 - 4.14 (4H, m); 6.2 (1H, s); 7.0 - 7.4 (10H, m).					
85.	i-Pr	H	H	i-Pr	Mol. Wt. = 272	Producción = 37%
	^{1}H: 1.23-1.25(12H, d, J = 6.7 Hz); 2.76 (3H, s); 2.82 - 2.99 (2H, m); 4.18 (2H, m); 4.33 (2H, m); 5.86 (2H, s)					
86.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 307	Producción = 100%
	^{1}H: 1.30 (6H, t, J = 6.78 Hz); 2.65 (3H, m); 2.96 - 3.00 (1H, m); 4.04 (2H, t, J = 6 Hz); 4.32 (2H, t, J = 6 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.54 Hz); 7.32-7.43 (5H, m).					

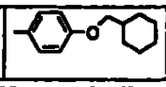
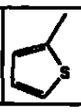
810
243

87.	i-Pr		H		Mol. Wt. = 4[illegible]	Producción = 15%
	^{1}H: 1.5-1.52 (6H, d, J = 7.1 Hz); 2.84 (3H, s); 3.44 - 3.52 (1H, m); 4.12 - 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.3-4.34 (2H, t, J = 6.4 Hz); 6.32 (1H, s); 7.12-7.18 (2H, t, J = 8.5 Hz); 7.3-7.4 (4H, m); 7.56-7.59 (2H, d, J = 7.6 Hz).					
88.	SCH_3	H	H	H	Mol. Wt. = 23[illegible]	Producción = 95%
	^{1}H: 2.29 (3H, s); 2.77 (3H, s); 4.35 - 4.48 (4H, m); 6.17 (1H, dd); 6.4 (1H, dd); 6.85 (1H, dd).					
89.	C_2H_5	H	H	C_2H_5	Mol. Wt. = 245	Producción = 82%
	^{1}H: 1.27 (6H, t, 7.3 Hz); 2.58 (4H, q, J = 7.4 Hz); 2.7 (3H, s); 4.11 (2H, t, J= 6.04 Hz); 4.34 (2H, t, J=6.2 Hz); 5.8 (2H, s)					
90.	C_2H_5	H	H		Mol. Wt. = 293	Producción = 92%
	^{1}H: 1.33 (3H, t, J=7.3 Hz); 2.6-2.7 (5H, m); 4.1 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.59 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.48 Hz); 7.3-7.43 (5H, m)					
91.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 307	Producción = 96%
	^{1}H: 2.24 (3H, s); 2.65 (3H, s); 2.8-2.85 (2H, m); 2.94-2.99 (2H, m); 4.03 (2H, t, J= 5.8 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.8 Hz); 5.84 (1H, d, J=3.39 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.39 Hz); 7.18-7.23 (3H, m), 7.31-7.32 (2H, m)					
92.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 309	Producción = 75%
	^{1}H: 2.34 (3H, s); 2.68 (3H, s); 3.83 (3H, s); 4.16 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.29 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.12 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.94- 7.34 (4H, m)					
93.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 285	Producción = 84%
	^{1}H: 1.21-1.88 (10H, m); 2.24 (3H, s) 2.24-2.45 (1H, m); 2.7 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.94 Hz); 4.34 (2H, t, J= 6 Hz); 5.79-5.83 (2H, m)					
94.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 355	Producción = 74%
	^{1}H: 2.35 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.17 (2H, t, J = 5.59 Hz); 4.33 (2H, t, J = 5.55 Hz); 5.99 (1H, d,J= 2.49 Hz); 6.12 (1H, d, J=3.18 Hz); 7.2-7.65 (9H, m)					
95.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 269	Producción = 84%
	^{1}H: 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s); 4.35 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.43 (2H, J=4.9 Hz); 5.91-5.92 (1H, dd, J1=0.68 Hz, J2=0.73 Hz); 6.3 (2H, d, J=3.5 Hz); 6.35 (1H, d,J=2.8 Hz); 7.41-7.42 (1H, dd, J1=0.7 Hz, J2=0.65 Hz)					
96.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 283	Producción = 90%
	^{1}H: 2.30 (3H, s); 2.32 (3H, s); 2.68(3H,s),3.88 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.20 (2H, t, J=4.9 Hz); 5.93 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.33 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.22 (1H, d, J=3.09 Hz); 6.27 (1H, d, J=3.54 Hz)					

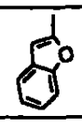
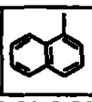
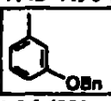
811
244

97.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 325	Producción = 80%
	^{1}H: 2.33(3H, s); 2.5 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.14 (2H, t, J=5.82 Hz); 4.25 (2H, t, J=5.64 Hz); 5.96 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.25-7.27 (4H, m)					
98.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 304	Producción = 90%
	^{1}H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.16 (2H, t, J= 5.6 Hz); 4.32 (2H, t, J= 5.8 Hz), 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6,238 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.69 (2H, d, J= 8.5 Hz)					
99.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 371	Producción = 85%
	^{1}H: 2.33 (3H,s); 2.69 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.26 (2H, t, J=5.7 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.29 Hz); 6.09 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.0-7.39 (9H, m)					
100.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 422	Producción = 93%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.75 (3H, s); 3.96 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.18 (2H, t, J=5.98 Hz); 5.68 (1H, d, J=3.47 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.38 Hz); 6.27-6.28 (1H, dd, J1= 1.72 Hz, J2=1.75 Hz); 6.32 (1H, t, J=3.3 Hz); 7.18 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz); 7.46-7.47 (1H, dd, J1=1.7 Hz, J2= 1.72 Hz)					
101.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 339	Producción = 78%
	^{1}H: 2.26 (3H, s); 2.7 (3H, s); 3.89 (3H, s); 3.92 (3H, s); 4.15-4.25 (4H, m); 5.95 (1H, d, J=3.0 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.87-7.26 (3H, m)					
102.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 336	Producción = 90%
	^{1}H: 2.1 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.69 (3H, s); 4.11 (2H, t, J=5.35 Hz); 4.27 (2H, t, J = 5.6 Hz); 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz)(no peak of py. proton)					
103.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 406	Producción = 93%
	^{1}H: 1.45-1.65 (6H, m); 2.32 (3H, s); 2.51-2.52 (4H, m); 2.67 (3H, s); 2.8 (2H, t, J=6 Hz); 4.1-4.15 (4H, m); 4.2 (2H, t, J= 5.5 Hz); 5.9 (1H, d, J= 3.33 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.96 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz)					
104.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 335	Producción = 73%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.14 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.57 (2H, d, J= 5.3 Hz) Hz; 5.32-5.47 (1H, dd, J_1 = 1.35 Hz, J_2=1.53 Hz); 5.4-5.48 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 1.5 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.05 (1H, d, J=3.42 Hz); 6.08-6.14 (1H, m); 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.728 (2H, d, J=8.5 Hz)					
105.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 357	Producción = 93%
	^{1}H: 2.36 (3H, s); 2.74 (3H, s); 3.1 (3H, s); 4.15 (2H, t, J = 5.86 Hz); 4.34 (2H, t, J=5.83 Hz); 6.03 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.25 (1H, d, J=3.54 Hz); 7.5 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.97 (2H, d, J=8.5 Hz)					

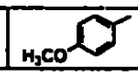
812
245

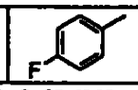
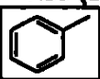
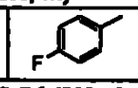
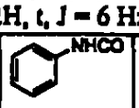
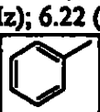
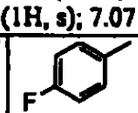
106.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 391	Producción = 90%
	^{1}H: 1.03-1.69 (11H, m); 2.3 (3H, s); 2.67 (3H, s); 3.7 (2H, t, J= 6.24 Hz); 4.11 (2H, t, J= 3.3 Hz); 4.2 (2H, t, J= 3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz)					
107.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 285	Producción = 94%
	^{1}H: 2.3 (3H,s); 2.6 (3H,s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.9-7.01 (1H, m); 7.05-7.06 (1H, m); 7.29 (1H, m)					
108.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 385	
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.7 (3H,s); 4.13 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.2 (2H, t, J = 5.3 Hz); 5.09 (2H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.25-7.46; (7H, m)					
109.	H	H	H	C_6H_5	Mol. Wt. = 265	Producción = 40%
	^{1}H: 2.7 (3H, s); 4.12 (4H, m); 6.22 (2H, m); 6.8 (1H, m); 7.3-7.9 (5H, m)					
110.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 320	Producción = 98%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.75 (3H, s); 4.29 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.78 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.88 (1H, d, J = 3.4 Hz)					
111.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 323	Producción = 99%
	^{1}H: 1.44 (3H, t, J = 6.98 Hz); 2.33 (3H, s); 2.67 (3H,s); 4.05 (2H, t, J = 6.98 Hz); 4.09 (2H, t, J = 5.0 Hz); 4.22 (2H, m); 5.94 (1H, d, J=3.24 Hz);6.04 (1H,d, J=3.34 Hz); 6.93 (2H, d, J = 9.43 Hz); 7.26 (2H d, J = 8.63 Hz)					
112.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 299	Producción 96%
	^{1}H: 2.3 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.69 (3H,s); 4.29 (4H,s); 5.9 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.77 (1H, d, J= 3.4 Hz)					
113.	CH_3	CH_3	H	C_6H_5	Mol. Wt. = 293	Producción = 92%
	^{1}H: 2.04 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.67 (3H, s); 4.12 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.24 (2H, t, J = 5.6 Hz); 6.01 (1H, s); 7.2-7.4 (5H, m)					
114.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 243	Producción = 95%
	^{1}H: 0.59-0.62 (2H, m); 0.82-0.87 (2H, m); 1.5-1.6 (1H, m); 2.24 (3H, s); 2.69 (3H,s); 4.27 (2H, t, J = 5.9 Hz); 4.45 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.68 (1H, d, J = 3.3 Hz); 5.75 (1H, d, J = 3.34 Hz)					

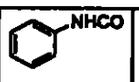
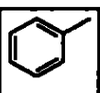
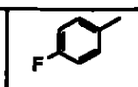
813
276

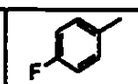
115.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 319	Producción = 81%
	^{1}H: 2.36 (3H, s); 2.73 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.77 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.57 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.69 (1H, s; 7.54-7.72 (4H, m)					
116.	CH_3	$COOCH_3$	H		Mol. Wt. = 337	Producción = 84%
	^{1}H: 2.64 (3H, s); 2.73 (3H,s); 3.81 (3H, s); 4.11 (2H, t, J = 5.76 Hz); 4.29 (2H, t, J = 5.76 Hz); 6.56 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m).					
117.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 323	Producción = 85%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.7 (3H, s); 4.14 (2H, t, J = 5.37 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.47 Hz); 5.92 (1H, d, J = 2.85 Hz); 6.0 (2H, s); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.74-6.86 (3H, m)					
118.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 329	Producción = 97%
	^{1}H: 2.39 (3H, s); 2.59 (3H, s); 3.91-3.98 (2H, m); 4.1-4.16 (2H, m); 6.07 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.36 Hz); 7.43-7.90 (7H, m)					
119.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 385	Producción = 100%
	^{1}H: 2.31 (3H, s); 2.62 (3H, s); 4.06 (2H, t, J = 5.56 Hz); 4.18 (2H, t, J = 5.65 Hz); 5.1 (2H, s); 5.94 (1H, d, J = 3.03 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.42 Hz); 6.92-7.44 (9H, m)					
120.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 364	Producción = 96%
	^{1}H: 2.32 (3H, s); 2.73 (3H, s); 4.28 (4H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.7 (1H, d, J = 3.75 Hz); 7.02 (1H, d, J = 3.81 Hz)					
121.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 337	Producción = 100%
	^{1}H: 1.36 (6H, d, J = 6.03 Hz); 2.32 (3H, s); 2.66 (3H, s); 4.13 (2H, t, J = 5.29 Hz); 4.22 (2H, t, J = 5.53 Hz); 4.53-4.61 (1H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz)					
122.	CH_3	H	CH_3		Mol. Wt. = 293	Producción = 95%
	^{1}H: 1.88 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.68 (3H, s); 4.03 (2H, t, J = 5.26 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5.61 Hz); 5.83 (1H, s); 7.26-7.45 (5H, m)					
123.	H	H	H	H	Mol. Wt. = 189	Producción = 26%
	^{1}H: 2.7 (3H, s); 4.19 (2H, t, J=5.2 Hz); 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz); 6.17 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz);					
124.	CH_3	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 217	Yield = 64%
	^{1}H: 2.23 (6H, s); 2.68 (3H, s); 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.78 (2H, s)					
125.	i-Pr		H	i-Pr	Mol. Wt. = 349	Producción = 97%

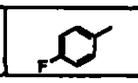
814
247

126.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 337	Producción = 99%

127.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 325	Producción = 72%
	^{1}H: 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.69 (3H, s); 2.92 – 2.99 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz) 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.07 –7.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 7.30 – 7.35 (2H, m)					
128.	i-Pr	H			Mol. Wt. = 369	Producción = 61%
	^{1}H: 1.35 (6H, d, J = 7 Hz); 2.76 (3H, s); 3.0 – 3.05 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6 Hz); 6.22 (1H, s); 7.07 – 7.30 (9H, m)					
129.	i-Pr				Mol. Wt. = 520	Producción = 85%

130.	i-Pr				Mol. Wt. = 534	Producción = 100%

131.		H	H		Mol. Wt. = 359	Producción = 98%

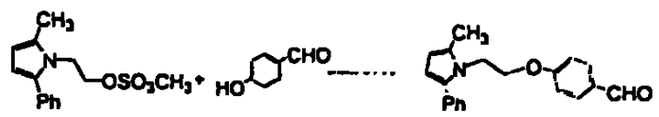
132.		-COOEt	H		Mol. Wt. = 431	Producción = 98.3%

133.	i-Pr	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 245	Producción = 97.1%
	^{1}H: 1.28 (6H, d, J = 7.7 Hz); 2.25 (3H, s); 2.7(3H, s); 2.83 – 2.92 (1H, m); 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.83 (2H, s).					

Preparación 6

4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]benzaldehido

(compuesto No. 134):

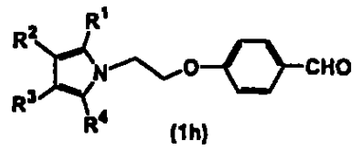


(1c) (1j) (1h)

815
248

A una suspensión de carbonato de potasio (16,43 g) en dimetil formamida (50 ml), se agregó 4-hidroxibenzaldehido (4,37 g) y se calentó a 90°C hasta 95°C. A la solución, se agregó metil 1-[5-metil-2-fenil-1h-pirrol-1il]etano sulfonato (10 g) (compuesto No. 74) disuelto en dimetil formamida (50 ml) durante 30 minutos y la reacción se continuó durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyo con agua (100 ml) y se extrajo con etil acetato (3x100 ml), se lavó con agua (3x100 ml), agua salobre (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporo bajo presión reducida, para producir el compuesto del titulo.

Tabla 6:



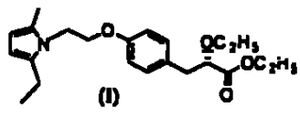
(1h)

Comp. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (Ip)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
134.	CH_3	H	H	fenilo	Mol. Wt. =306	Producción = 99%
	^1H: 2.39 (3H, s); 4.0 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.35 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.12 (1H, t, J = 3.4 Hz); 6.74 (2H, d, J = 8.7); 7.38 - 7.42 (5H, m); 7.73-7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz); 9.85 (1H,s).					

816
249

Preparación 7

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



(I)

Una mezcla de (S)-etil 3-(4 hidroxifenil)-2-etoxipropionato (2,24 g) y carbonato de potasio secó (3,7 g) en dimetil formamida (30 ml) se agito a 80°C durante 30 minutos. El compuesto No. 71 (tabla 5) (2,27 g) se agregó a 40 °C y la agitación continuó hasta 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C-25°C y se agregó 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (2x40 ml), se lavó con agua (2x40 ml), agua salobre (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se evaporo bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto de aceite crudo se cromatografió sobre silica gel (malla 100-200) utilizando etil acetato: éter de petróleo (1:9) como un eluente para lograr el compuesto del título como un aceite amarillo (1,654 g, 45%).

Preparación 8

(S)-Etil 3-{4-[2-(2-formilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (Ejemplo 3)

Una mezcla de (S)-etil 3-(4-hidroxifenil)-2-etoxipropionato (1,12 g) y carbonato de potasio secó (2,37 g) en dimetil formamida (20 ml)se agitó a 80°C durante 30 minutos. Se agregó 1-(2-bromoetil)2-carbaldehido pirrol (1,0 g, Compuesto No. 62) a 40°C y la agitación se continuo a 80°C durante 24h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C -25°C y se agregaron 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (2x25 ml), se lavó con agua (2x20 ml), agua salobre (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo se cromatografió sobre silica gel (malla 100 -200) utilizando etil acetato: éter de petróleo (1:9) como un eluente para lograr el compuesto del título como un aceite amarilloso (0,4 g, 22%).

Preparación 9

(S)-Etil 3-{4-[2 (5-etil -2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (Ejemplo 24)

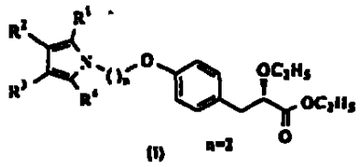
818
254

Una mezcla de (S)-etil 3-(4 hidroxifenil)-2-etoxipropionato (2,3 g), y carbonato de potasio secó (2,6 g) en tolueno (15 ml) se calentó hasta reflujo durante 45 min con remoción continua de agua utilizando una separación de agua Dean-Stark. La mezcla se enfrió a 50°C y el compuesto mesilato No. 90 (tabla 5) (2,9 g) se agregó. La mezcla de reacción se continuó hasta reflujo durante 24 horas. Más tarde se enfrió a 20°C - 25°C y se destiló tolueno a presión reducida. Al residuo, se agregó agua DM (30 ml) y el producto crudo se extrajo con etil acetato (2x25 ml), se lavó con agua (2x20 ml), agua salobre (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo se cromatografió sobre silica gel utilizando etil acetato: éter de petróleo (60-80) (1:9) como un eleuente para lograr el producto del título como un aceite amarilloso (73%).

De manera similar a aquella descrita en la preparación 7-9, los siguientes compuestos de fórmula (I) (dados en la tabla 7) se prepararon de los derivados del pirrol apropiadamente sustituidos descritos en la tabla 5 u obtenida de otros métodos descritos allí.

819
252

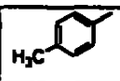
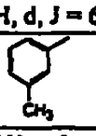
Tabla 7:



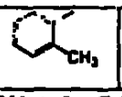
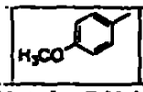
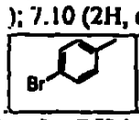
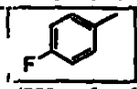
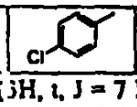
(I) n=2

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
1.	CH_3	H	CH_3	H	Mol. Wt. = 359	Producción = 18%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.26 (3H, t, J = 7 Hz); 2.04 (3H, s); 2.23 (3H, s); 2.91 - 2.94 (2H, m); 3.3 - 3.39 (1H, m); 3.5 - 3.62 (1H, m); 3.92 (1H, dd, J = 6.0 Hz); 4.12 - 4.2 (6H, m); 5.7 (1H, s); 6.4 (1H, s); 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz).					
2.	C_2H_5	H	H	H	Mol. Wt. = 359	Producción = 18%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7.02 Hz); 1.22 (3H, t, J = 5.74 Hz); 1.26 (3H, t, J = 6.03 Hz); 2.62 (2H, q); 2.93 (2H, d, J = 5.7 Hz); 3.3-3.4 (1H, m); 3.5-3.6(1H, m); 3.94 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.12-4.20 (5H, m); 5.91 (1H, m); 6.10 (1H, t, J = 3.12 Hz); 6.69-6.75 (1H, m); 6.76 (2H, d, J = 6.7 Hz); 7.13 (2H, d, J = 8.61 Hz).					

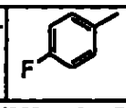
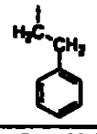
820

3.	CHO	H	H	H	Mol. Wt. = 359	Producción = 22%
	^{1}H: 1.1 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.94 - 4.08 (5H, m); 4.08-4.1(2H, m); 4.22 (2H, t, J = 4.9 Hz); 4.7 (2H, t, J = 4.9 Hz); 6.23 (1H, d); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.97 (1H, dd); 7.1 (1H, dd); 7.4 (2H, d, J=8.5 Hz); 9.5 (1H, s).					
4.	$COCH_3$	H	H	H	Mol. Wt. = 137	Producción = 10%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 3.48 Hz); 1.2 (3H, t, J = 5.1 Hz); 2.44 (3H, s); 2.93 (2H, dd, J = 5.55 Hz); 3.0-3.35 (2H, m); 3.94 (2H, t, J = 3.58 Hz); 4.16 (2H, q, J_1 = 1.44 Hz, J_2 = 1.41 Hz); 4.21 (1H, t, J = 5.04 Hz); 4.69 (2H, t, J = 4.99 Hz); 6.14-6.15 (1H, m); 6.75 (2H, d, J = 8.37 Hz); 6.99 - 7.01 (2H, m) 7.11 (2H, d, J = 8.64 Hz).					
5.	CH_3	H	H	CH_2CH_3	Mol. Wt. = 373	Producción = 45%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 1.27 (3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (3H, m); 2.63 (2H, q, J = 7.4 Hz); 2.9 - 2.96 (2H, m); 3.3 - 3.6 (2H, m); 3.92 -4.19 (7H, m); 5.8 - 5.83 (2H, m); 6.75 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.14 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
6.	CH_3	H	H	$(CH_2)_2CH_3$	Mol. Wt. = 389	Producción = 41%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.65 - 1.7 (2H, m); 2.28 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.75 Hz); 2.9 -2.92 (2H, m); 3.25 - 3.5 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 3.66 Hz); 4.0 - 4.2 (6H, m) 5.8 -5.83 (2H, m); 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
7.	CH_3	H	H	$(CH_2)_3CH_3$	Mol. Wt. = 401	Producción = 46%
	^{1}H: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 1.4 - 1.47 (2H, m); 1.6 - 1.7 (2H, m); 2.28 (3H, s); 2.5 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.9 -2.97 (2H, m); 3.3 - 3.39 (1H, m); 3.55 – 3.63 (1H, m); 4.04 - 4.22 (7H, m) 5.8 -5.83 (2H, m); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
8.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 421	Producción = 85%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9 - 2.92 (2H, dd); 3.32 - 3.35 (1H, m); 3.5 – 3.58 (1H, m); 3.9 - 3.92 (3H, m); 4.12 - 4.19 (2H, q); 4.28 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 -5.97 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.1- 6.11 (1H, d, J = 3.11 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.06- 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.3 - 7.4 (5H, m).					
9.	CH_3	H		H	Mol. Wt. = 421	Producción = 63%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9 - 2.92 (2H, m); 3.3 - 3.4 (1H, m); 3.53 – 3.62 (1H, m); 3.9 (1H, t, J = 6.6 Hz); 4.1 - 4.22 (6H, m); 6.2 (1H, s); 6.8 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.98 (1H, s); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.23 - 7.33 (3H, m)7.4 (2H, t, J = 7.1 Hz).					
10.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 435	Producción = 34%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.39 (3H, s);2.9-2.92 (2H, m); 3.3 - 3.37 (1H, m); 3.56 - 3.62 (1H, m); 3.91 - 4.2 (5H, m); 4.27 (2H, m); 5.95 (1H, d, J = 3.36 Hz);6.10 (1H, d, J = 3.36 Hz);6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.0 (2H, d, J = 6.78 Hz);7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.28 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
11.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 435	Producción = 37%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.13 Hz); 2.37 (6H, s); 2.91 (2H, d, J = 5.94 Hz); 3.89 - 3.95 (5H, m); 4.15 (2H, q, J_1 = 7.11Hz, J_2 = 7.11 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.63 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.59 (2H, d, J = 7.62 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.15 - 7.28 (4H, m).					

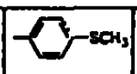
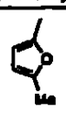
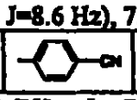
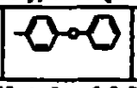
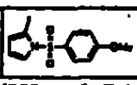
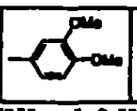
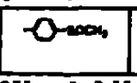
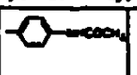
821
2-54

12.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 435	Producción = 53%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.13 Hz); 2.37 (6H, s); 2.9 - 2.92 (2H, m); 3.3 - 3.58 (2H; m); 3.89 - 3.95 (3H, m); 4.15 (2H, t, J = 6 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.2 Hz);6.6 (2H, d, J = 7.62 Hz);7.0 (2H, d, J = 8.64 Hz);7.12 - 7.28 (4H, m).					
13.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 451	Producción = 41%
	^{1}H: 1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9 -2.92 (2H, dd); 3.3 –3.32 (1H, m); 3.52 – 3.62 (1H, m); 3.84 (3H, m); 3.9 - 3.94 (3H, m); 4.14 (2H, t, J = 6.68 Hz); 4.22 (2H, t, J = 6.68 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.64 (2H, d, J = 8.58 Hz); 6.95 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.31 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
14.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 500	Producción = 40%
	^{1}H: 1.15(3H, t, J = 7 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 2.37 (3H, s); 2.95 (2H, dd); 3.29 - 3.38 (1H, m); 3.55 – 3.63 (1H, m); 3.9 - 3.95 (3H, m); 4.17 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.42 Hz);6.1 (1H, d, J = 3.42 Hz);6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.5 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
15.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 439	Producción = 30%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.2 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.58 (3H, s); 2.9 - 2.93 (2H, dd); 3.3-3.4(1H, m); 3.55 – 3.65 (1H, m); 3.85 - 4.0 (3H, m); 4.1 - 4.2 (2H, m); 4.24 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.6 (2H, t, J = 8.6 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.26 - 7.38 (2H, m).					
16.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 455.5	Producción = 62%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9 - 2.95 (2H, dd); 3.33 - 3.4 (1H, m); 3.53 – 3.62 (1H, m); 3.9 - 4.13 (3H, m); 4.18 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.26 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.27 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.25 - 7.38 (2H, m); 7.4 (2H, d, J= 8.5 Hz).					
17.		H	CH_3	H	Mol. Wt. = 421	Producción = 13%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz); 2.13 (3H, s); 2.92 (2H, d); 3.33 (1H, m); 3.59 (1H, m); 3.94 (3H, m); 4.07-4.26 (4H, m); 6.05 (1H, s); 6.67 - 6.72 (3H, m); 7.12 (2H, m); 7.3 - 7.43 (5H, m).					
18.	CH_3	H			Mol. Wt. = 497	Producción = 32%
	^{1}H: 1.153 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.24 (3H, t, J = 7 Hz); 2.4 (3H, s); 2.9 - 2.92 (2H, m); 3.33 - 3.36 (1H, m); 3.53- 3.63 (1H, m); 3.85 - 3.95 (3H, m); 4.1 - 4.2 (4H, m); 6.2 (1H, s); 6.5 - 7.4 (14H, m).					
19.	i-Pr	H	H	i-Pr	Mol. Wt. = 415	Producción = 36%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.24 - 1.26 (12H, d, J = 6.7 Hz); 2.9 (4H, m); 3.35 1(H); 3.6 (1H, m); 3.95 (1H, m); 4.05 (2H, t); 4.1- 4.2 (2H, q, J_1= 6.8 Hz, J_2 = 7.1 Hz); 4.23 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.87 (2H, s); 6.75 - 6.76 (2H, d, J = 8.6 H); 7.12 - 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz)					

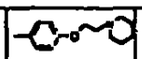
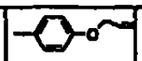
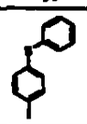
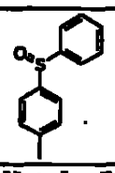
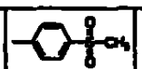
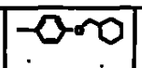
822
256

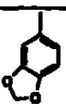
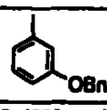
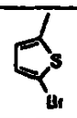
20.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 449	Producción = 31%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.21 (3H, t, J = 5.55 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6.15 Hz); 2.90 (2H, d, J = 6.15 Hz); 3.1 (1H, m); 3.32 – 3.57 (2H, m); 3.84 (2H, t, J = 6.75 Hz); 3.91 (1H, t, J = 3.55 Hz); 4.12–4.19 (2H, q, J_1 = 7.14 Hz, J_2 =7.14 Hz); 4.33 (2H, t, J = 6.8 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.53 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.31 7.40 (5H, m).					
21.	i-Pr		H		Mol. Wt. = 586	Producción = 20%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.51- 1.53 (6H, d, J = 7.1 Hz); 2.92 (2H, dd, J= 7.11 Hz); 3.33 - 3.4 (1H, m); 3.5 - 3.6 (2H, Complex); 3.9-4.0 (3H, m); 4.1 - 4.2 (2H, q, J = 7.11 Hz); 4.3 - 4.4 (2H, t, J = 6.3 Hz); 6.31 (1H, s); 6.58 - 6.61 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0-7.2 (4H, m); 7.3-7.4 (4H, m); 7.5 (1H, s); 7.6 (2H, d, J = 7.6 Hz)					
22.	SCH_3	H	H	H	Mol. Wt. = 377	Producción = 20%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.29 (3H, s); 2.90 - 2.94 (2H, m); 3.30 - 3.40 (1H, m); 3.54 - 3.62 (1H, m); 3.95 (1H, t, J = 3.6 Hz); 4.13 - 4.22 (4H, m); 4.40 (2H, t, J = 5.6 Hz); 6.15 (2H, d, J = 3.2 Hz); 6.37 (1H, dd); 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.94 (1H, m); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
23.	C_2H_5	H	H	C_2H_5	Mol. Wt. = 387	Producción = 73%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=7 Hz); 1.25 (3H, t, J= 7 Hz); 1.28 (6H, t, J=7.3 Hz); 2.64 (4H, t, J=7.4 Hz); 2.92-2.94 (2H, m); 3.29-3.38 (1H, m); 3.53-3.61 (1H, m); 3.94 (1H, t, J = 1.38 Hz); 4.07 (2H, t, J = 5.97 Hz); 4.12-4.21 (4H, m); 5.8 (2H, s); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz): 7.15 (2H, d, J= 8.6 Hz)					
24.	C_2H_5	H	H	C_4H_5	Mol. Wt. = 435	Producción = 73%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J= 7.1Hz); 1.24 (3H, t, J = 7.3Hz); 2.73 (2H, q, 2 = 7.4Hz); 2.9-3.1 (2H, m); 3.28-3.38 (1H, m); 3.53-3.61 (1H, m); 3.88-3.95 (3H, m); 4.19 (2H, t, J = 7.1Hz); 4.29 (2H, t, J = 7.2Hz); 6.0 (1H, d, J=3.42Hz); 6.15 (1H, d, J=3.45Hz); 6.59 (2H, d, J=8.5Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5Hz); 7.3-7.4 (5H, m)					
25.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 449	Producción = 72%
	^{1}H: 1.15(3H, t, J=6.9Hz); 1.25 (3H t, J= 7Hz); 2.29 (3H ,s); 2.9-2.97 (6H, m); 3.29-3.37 (1H, m); 3.53-3.62(1H,m); 3.9-4.2(7H,m) 5.85 (1H, d, J=3.1Hz); 5.9 (1H, d, J=3.37Hz); 6.73 (2H, d, J=8.6Hz); 7.13 (2H, J=8.6Hz); 7.21-7.3 (5H, m)					
26.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 497	Producción = 60%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J=6.9Hz); 1.23 (3H, t, J=7.1Hz); 2.39 (3H, s); 2.9 (2H, d, J=6.1Hz); 3.28-3.38 (1H, m); 3.53-3.61 (1H, m); 3.92-4.2 (5H, m); 4.34 (2H, t, J = 6.5Hz); 5.9)1H, d, J=3.3Hz); 6.17 (1H, d, J=3.4Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5Hz); 7.43-7.5 (5H, m); 7.6-7.68 (4H, m)					
27.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 411	Producción = 60%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz);1.22 (3H, t, J=7 Hz); 2.35 (3H, s); 2.91-2.94 (2H, m); 3.29-3.38 (1H, m); 3.53-3.63 (1H, m); 3.9 (1H, t, J = 6.0 Hz); 4.12-4.2 (4H, m); 4.4 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.91-5.92 (1H, m); 6.31-6.38 (2H, m); 6.42-6.45 (1H, m); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.41-7.42 (1H, m)					

823
256

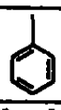
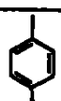
28.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 467	Producción = 80%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.92 (2H, d, J=7.26 Hz); 3.28-3.38 (1H, m); 3.53-3.61(1H, m); 3.89-3.97 (3H,m);4.19(2H, t, J=7 Hz); 4.29 (2H, t, J = 6.55 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5Hz);7.22-7.33,(4H,m)					
29.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 425	Producción = 60%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.29 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.94 (2H, d, J = 7.26 Hz); 3.3-3.38 (1H, m); 3.54-3.63 (1H, m); 3.94 (1H, t, J=6.0 Hz); 4.12-4.19 (4H, m); 4.36 (2H, t, J=6.4Hz); 5.91 (1H, d, J=3.4 Hz); 5.9-6.0(1H,m) 6.22 (1H, d, J=3.06 Hz); 6.26(1H, d, J=3.5 Hz); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13- (2H, d, J=8.58 Hz)					
30.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 446	Producción = 70%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.69 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.38 (3H, s); 2.91-2.95 (2H, m); 3.3-3.40 (1H, m); 3.54-3.64 (1H, m); 3.9-3.98 (3H, m); 4.16 (2H, q, J=7.1 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.18 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.2 (1H, d, J=3.54 Hz); 6.62 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.75 (2H, d, J=8.49 Hz); 7.5 (2H, d, J=8.37 Hz); 7.67 (2H, d, J= 8.3 Hz)					
31.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 513	Producción = 60%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.93 (2H, d, J=7 Hz); 3.29-3.38 (1H, m); 3.54-3.62 (1H, m); 3.94 (3H, t, J=6.2 Hz); 4.17 (2H, q, J=7 Hz) 4.28 (2H, t, J=6.3 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.08 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.64 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.0-7.4 (11H, m)					
32.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 564	Producción = 30%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.28 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.95 (2H, d, J=6.5 Hz); 3.3-3.38 (1H, m); 3.54-3.62 (1H, m); 3.86-4.2 (7H, m); 5.7 (1H, d, J=3.48Hz); 5.88-7.8 (1H, m)					
33.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 481	Producción = 64%
	^{1}H: 1.15, (3H, t. J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9-2.92 (2H, m); 3.28-3.35 (1H, m); 3.55-3.62 (1H, m); 3.86 (3H, s); 3.91 (3H, s); 3.9-3.95 (3H, m); 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz); 4.27 (2H, t, J=6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.64 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.91-6.94 (3H, m); 7.1 (2H, d, J= 8.5 Hz)					
34.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 483	Producción = 90%
	^{1}H: 1.15, (3H, t. J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=9 Hz); 2.38 (3H, s); 2.90-2.93 (2H, m); 2.77(3H, s); 3.28-3.38 (1H, m); 3.54-3.62 (1H, m); 3.9-3.99 (3H, m); 4.17 (2H, q, J= 7.1 Hz); 4.34 (2H, t, J=6.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.18 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.64 (2H, d, J= 8.6Hz); 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz); 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz)					
35.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 464	Producción = 40%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.32 (3H, s); 2.8-2.9 (2H, m); 3.23-3.4 (1H, m); 3.48-3.59 (1H, m); 3.64 (3H, s); 3.9 (2H, t, J=6.0 Hz); 3.9-4.0(3H,m); 4.28(2H, t, J= 6.0 Hz); 5.85 (1H, d, J=3.28 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.58 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.32 (2H, J=8.5 Hz); 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz)					

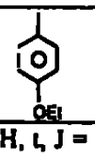
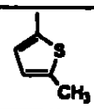
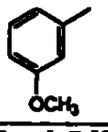
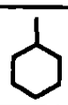
824
257

36.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 548	Producción = 60%
	^{1}H: 1.15 (3H, t. J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.4-1.7 (6H, m); 2.36 (3H, s); 2.5-2.55 (4H, m); 2.79 (2H, t, J=6.06 Hz); 2.9-2.95 (2H, m); 3.3-3.41 (1H, m); 3.53-3.62 (1H, m); 3.88-3.98 (3H, m); 4.1-4.2 (4H, m); 4.26 (2H, t, J = 6 Hz); 5.94 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.1 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.94 (2H. d, J= 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz)					
37.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 477	Producción = 50%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz); 2.36 (3H,s); 2.9 (2H, d, J=7.1 Hz); 3.28 –3.99 (1H, m); 3.53-3.63 (1H, m); 3.91 (3H, t, J=6.6 Hz); 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz); 4.25 (2H, t, J=6.6 Hz); 4.56 (2H, d, J=3.9 Hz); 5.29-5.34 (1H, dd); 5.4-5.5 (1H, dd); 5.94 (1H, d, J=2.9 Hz); 6.05 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.08-6.13 (1H, m); 6.63 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz); 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.3 (2H, d, J=8.69 Hz);					
38.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 529	Producción = 50%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=7 Hz); 1.22 (3H, t, J=7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.90-2.91 (2H, m); 3.29-3.38 (1H, m); 3.53-3.61 (1H, m); 3.94 (3H, t, J=6.25 Hz); 4.19 (2H, q, J=7 Hz); 4.3 (2H, t, J=6.3 Hz); 5.9 (1H, d, 3.3 Hz); 6.11 (1H, J=3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.67 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.26-7.42 (9H, m)					
39.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 545	Producción = 80%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9-2.93 (2H, m); 3.3-3.39 (1H, m); 3.52-3.64 (1H, m); 3.91-3.94 (3H, m); 4.26 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.97 (1H, d, J=3.6 Hz); 6.14 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.6 (2H, J=8.6 Hz); 7.09 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.46-7.7 (9H, m)					
40.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 499	Producción = 75%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 2.39 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.09 (3H, s); 3.4-3.62 (2H, m); 3.91-3.94 (3H, m); 4.26 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.3 (2H, t, J=6 Hz); 6.02 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.2 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.6 (2H, d, J=8.4 Hz); 7.9 (2H, d, J=8.4 Hz)					
41.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 533	Producción = 64%
	^{1}H: 1.12-1.29 (6H, m); 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 1.56-1.86 (5H, m); 2.35 (3H, s); 2.9 (2H, d, J=7.05 Hz); 3.3-3.38 (1H, m); 3.53-3.62 (1H, m); 3.78 (2H, d, J=6.18 Hz); 3.89-3.97 (3H, m); 4.17 (2H, t, J = 7.1 Hz); 4.23 (2H, t, J=7 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.04 (1H, d, J=3.36 Hz); 6.62 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.92 (2H, d, J=8.7 Hz); 7.09 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.3 (2H, d, J=8.7 Hz)					
42.	COPh	H	H	H	Mol. Wt. = 435	Producción = 45%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 2.95 (2H, d, J=6.6 Hz); 3.3-3.4 (1H, m); 3.51-3.62 (1H, m); 3.95-4.2 (7H, m); 5.66-6.15 (2H, m); 6.72-6.75 (1H, m); 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.8-7.96 (7H, m)					

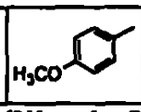
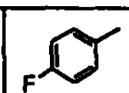
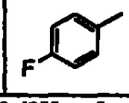
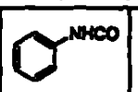
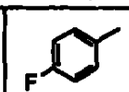
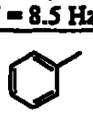
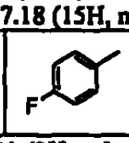
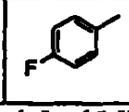
43.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 385	Producción = 60%
	^{1}H: 0.6-0.62 (2H, m); 0.81-0.84 (2H, m); 1.15 (3H. t, J = 6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.7 (1H, m); 2.27 (3H, s); 2.94 (2H, d, J = 5.64 Hz); 3.3-3.9 (2H, m); 3.95-3.96 (1H, m); 4.12-4.2 (4H, m); 4.32 (2H, t, J = 6.43 Hz); 5.7 (1H, d, J = 3.3 Hz); 5.76 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.76 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.58 Hz)					
44.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 461	Producción = 41.5%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 6.98 Hz); 1.21 (3H, t, J = 6.04 Hz); 2.39 (3H, s); 2.92 (2H, d, J = 6 Hz); 3.57-3.32 (2H, m); 3.92 (1H, t, J = 3.56 Hz); 4.15 (2H, q, J_1 = 7.13 Hz, J_2 = 7.12 Hz); 4.23 (2H, t, J = 6.06 Hz); 4.53 (2H, t, J = 6.05 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.56 (1H, d, J = 3.6 Hz); 6.69 (1H, s); 6.73 (2H, d, J = 8.59 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.56 Hz); 7.54-8.2 (4H, m)					
45.	CH_3	$COOCH_3$	H		Mol. Wt. = 479	Producción = 33%
	^{1}H: 1.12-1.28 (6H, m); 2.69 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 5.8 Hz); 3.32 (2H, m); 3.8 (3H, s); 3.8-3.93 (3H, m); 4.11-4.19 (2H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.18 Hz); 6.54-6.61 (3H, m); 7.07 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.36-7.44 (5H, m)					
46.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 465	Producción = 28%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.12 Hz); 2.35 (3H, s); 2.92 (2H, d, J = 5.91 Hz); 3.0-3.8 (2H, m); 3.89-3.95 (3H, m); 4.12-4.17 (2H, q, J_1 = 7.11 Hz, J_2 = 7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.72); 5.93 (1H, d, J = 3.33 Hz); 5.99 (2H,s); 6.03 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.62 (2H, d, J = 8.67 Hz); 6.84-6.88 (3H, m); 7 (2H, d, J = 8.64 Hz)					
47.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 417	Producción = 56%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.16 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.81 Hz); 2.43 (3H, s); 2.87 (2H, d, J = 6.84 Hz); 2.9-3.3 (2H, m); 3.74 (2H, t, J = 6.48 Hz); 3.89 (2H, t, J = 6.64 Hz); 4.1-4.18 (3H, m); 6.06 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.15 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.38 (2H, d, J=8.61 Hz); 6.98 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.41-7.9 (7H, m)					
48.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 527.	Producción = 42%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.22 (3H, t, J = 7.14 Hz); 2.36 (3H, s); 2.89-2.92 (2H, m); 3.0-3.85 (2H, m); 3.86-3.92 (3H, m); 4.15 (2H, q, J_1= 7.14 Hz, J_2 = 7.10 Hz);4.23 (2H, t, J=6.42 Hz); 5.08 (2H, s); 5.94 (1H, d, J = 3.27); 6.1 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.98-7.05 (3H, m); 7.08 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.3-7.4 (6H, m)					
49.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 506	Producción = 50%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.123 (3H, t, J = 7.14 Hz); 2.35 (3H,s); 2.92 (2H, m); 3.33-3.59 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 6.7 Hz); 4.04 (2H, t, J = 6.22 Hz); 4.13-4.2 (2H, q, J_1 = 7.11 Hz, J_2 = 7.11 Hz); 4.31 (2H, t, J = 6.24 Hz); 5.92 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.78 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.99 (1H, d, J = 3.75 Hz); 7.12 (2H, d, J = 8.58 Hz)					

826
254

50.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 479	Producción = 60%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6 Hz); 1.36 (6H, d, J = 6.06 Hz); 2.36 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 7.11 Hz); 3.33-3.58 (2H, m); 3.89-3.95 (3H, m); 4.12-4.26 (4H, m); 4.3-4.57 (1H, m); 5.93 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.04 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.62 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.90 (2H, d, J = 8.67 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.26 (2H, d, J = 8.28 Hz)					
51.	CH_3	H	CH_3		Mol. Wt. = 435	Producción = 49%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.91 (3H, s); 2.33 (3H, s); 2.90 (2H, d, J = 7.02 Hz) 3.32-3.58 (2H, m); 3.83 (2H, t, J = 6.67 Hz); 3.90-3.95 (1H, m); 4.10-4.19 (4H, m); 5.84 (1H, S); 6.54 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.30-7.42 (5H, m)					
52.	Me	H	H		Mol. Wt. = 427	Producción = 42%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 2.36 (3H, s); 2.9 (2H, m), 3.3 (1H, m) 3.6 (1H, m); 3.9 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.12-4.2 (2H, q, J_1=J_2 = 7 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.0-7.1 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m); 7.25-7.27 (1H, m)					
53.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 527	Producción = 52%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 6.9); 2.3 (3H, s); 2.90-2.93 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.55 (1H, m); 3.9 (2H, m) 4.1-4.15 (3H, m); 4.2 (2H, m); 5.1 (2H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.3-7.47 (7H, m)					
54.	CH_3	H	H		Mol. Wt.= 437	Producción = 50%
	^{1}H: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.3 (3H, s); 2.9 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.9-4.0 (3H, m); 4.1-4.2 (4H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.6 Hz)					
55.	H	H	H	C_6H_5	Mol. Wt.= 407	Producción = 99%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, J = 7.11 Hz); 2.9 (2H, m); 3.3-3.4 (1H, m); 3.55-3.6 (1H, m); 3.9 (1H, m); 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz); 4.12-4.17 (2H, q; J_1 = J_2 = 7.1 Hz); 4.3 (2H, t, J = 5 Hz); 6.0 (2H, m); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.9 (1H, m); 7.0 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.1-7.4 (5H, m)					
56.	CH_3	H	H		Mol. Wt.= 461.5	Producción = 60%
	^{1}H: 1.1 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.9 (1H, t, J = 5.9 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.1 Hz); 4.16 (2H, q, J = 7 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.9 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.8);6.86(1H, d, J = 3.8 Hz) 7.12 (2H, d, J = 8.58 Hz)					

57.	CH_3	H	H		Mol. Wt.= 465	Production = 56%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.45 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.36 (3H, s); 2.9 (2H, d, J = 5.97 Hz); 3.35 (1H, m); 3.6(1H,m); 3.91 (3H, m); 4.15 (4H, m); 4.23 (2H, m); 5.94 (1H, d, J = 3.30 Hz); 6.05 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.62 (2H, d, J = 8.64 Hz); 6.92 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.08 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.3 (2H, d, J = 6.69 Hz)					
58.	CH_3	H	H		Mol. Wt.= 441	Production = 53%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7 Hz); 2.36 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.93 (2H, d, J = 6.17 Hz); 3.33-3.59 (2H, m); 3.9 (1H, t, J = 6.6 Hz); 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.15 (2H, t, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 7 Hz); 4.32(2H, t, J=6.4 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.38 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.68-6.71 (3H, m); 6.8 (1H, d), 7.1 (2H, d, J = 8.2 Hz)					
59.	CH_3	CH_3	H	C_6H_5	Mol. Wt.= 435	Production = 51%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7Hz) Hz; 1.22 (3H, t, J = 7 Hz); 2.05 (3H, s); 2.27 (3H, s); 2.9 (2H, m); 3.3 (1H, m); 3.5 (1H, m); 3.9 (3H, m); 4.1 (2H, m); 4.26 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.0 (1H, S); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.26 (1H, m); 7.29-7.35 (4H, m)					
60.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 451	Production = 70%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7 Hz); 2.37 (3H, s); 2.9-2.95 (2H, m); 3.29-3.38 (1H, m); 3.55-3.63 (1H, m); 3.8 (3H, s); 3.94 (3H, t, J=6.24Hz); 4.17 (2H, q, J=7.1Hz); 4.3 (2H, t, J= 6.6Hz); 5.96 (1H, d, J=2.8Hz); 6.12 (1H, d, J=3.39Hz); 6.69 (2H, d, J= 8.6Hz); 6.88-7.0 (2H, m); 7.09 (2H, d, J=8.6Hz); 7.26-7.31 (2H, m)					
61.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 427	Production = 54%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J=6.9Hz); 1.23 (3H, t, J=7 Hz); 1.3-1.88 (10H, m); 2.27 (3H, s); 2.51-2.53 (1H, m); 2.92-2.95 (2H, m); 3.3-3.4 (1H, m); 3.53-3.63 (1H, m); 3.95 (1H, t, J= 5.9Hz); 4.0-4.1 (2H, m); 4.1-4.22 (4H, m); 5.8 (1H, d, J=3.4Hz); 5.84 (1H, d, J=3.3Hz); 6.7 (2H, d, J=8.6Hz); 7.13 (2H, d, J=8.5Hz)					
62.	H	H	H	H	Mol. Wt. = 331	Production =37%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.94 (2H, dd); 3.33 – 3.38 (1H, m); 3.54 – 3.65 (1H, m); 3.95 (1H, dd); 4.12 – 4.26 (6H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).					
63.	CH_3	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 359	Yield =57%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.27 (6H, s); 2.91–2.94 (2H, m); 3.32 – 3.60 (2H, m); 3.97 – 4.2 (7H, m); 5.78 (2H, s); 6.78(2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
64.	i-Pr		H	i-Pr	Mol. Wt. = 491	Production =35%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2 –1.3 (15H, m); 2.94 – 2.96 (3H, m); 3.31 – 3.34 (2H, m); 3.96 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.1 – 4.2 (4H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.9); 5.89 (1H, s); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz).; 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.2 – 7.33 (5H, m)					

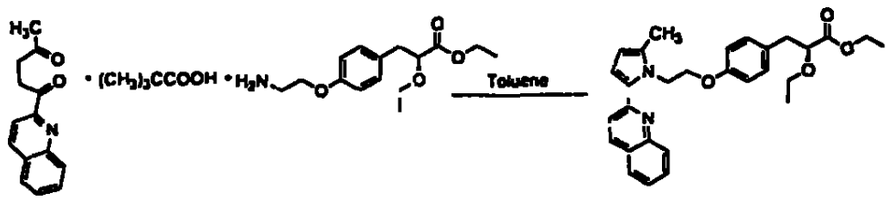
261
828

65.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 479	Producción =33%
	^{1}H: 1.1 (3H , t, J = 7 Hz); 1.2 (3H , t, J = 7 Hz); 1.31 (6H, d, J= 6 Hz); 3.0 – 3.1 (1H, m); 2.90 (2H, dd); 3.33 (2H, m); 3.8 (3H, s); 3.85 (2H, t,); 3.92 (1H, t); 4.12 – 4.16 (2H, q, J = 7.14 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz);6.07 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz)7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz);7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz);					
66.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 467	Producción =51%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.31 (6H, d, J=6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.33-3.35 (1H, m); 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz); 3.33 – 3.58 (2H, m); 3.91 - 3.95 (1H, dd); 4.12-4.19(2H, q, J= 7.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz); 6.55 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J=3.5 Hz);5.98 (1H, d, J=3.4 Hz);7.0 – 7.1 (4H, m);7.3 – 7.38 (2H, m)					
67.	i-Pr	H			Mol. Wt. = 543	Producción = 48%
	^{1}H: 1.1 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.36 (6H, d, J = 7 Hz); 2.9 (2H, d, J= 6.29 Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 3.3 – 3.58 (2H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.8 Hz); 3.9 (2H, t, J = 7 Hz); 4.1 – 4.2 (3H, m); 6.2 (1H, s); 6.5 – 7.3 (13H, m).					
68.	i-Pr				Mol. Wt. = 662	Producción = 44%
	^{1}H: 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.49 (6H d, J = 7 Hz); 2 85 (2H, dd) 3.26 (1H, m); 3.5 (2H. m) , 3.87 (2H, t); 3.9 (1H, t); 4.09 (2H, q); 4.19 (2H, t); 6.53 (2H, d, J = 8.5 Hz) 6.79 (1H, s); 6.90 – 7.18 (15H, m)					
69.		H	H		Mol. Wt. = 501	Producción =15%
	^{1}H: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz); 2.88 (2H, d, J = 6.0 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, t); 3.9 (1H, m); 4.1 (2H, t, J = 7.9 Hz); 4.37 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.26 (2H, dd, J =3.3 Hz); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.41 - 7.49 (9H, m).					
70.		-COOEt	H		Mol. Wt. = 573	Producción =13.5%
	^{1}H: 1.1 - 1.25 (9H, m); 2.8 (2H, d, J = 6.3 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, m); 3.9 (1H, t); 4.1 - 4.21 (6H, m); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.42 - 7.47 (9H, m)					
71.	i-Pr	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 387	Producción = 32.4%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H,s); 2.9 – 3.0 (3H,m); 3.3 – 3.63 (2H, m); 3.96 (1H, dd,); 4.06 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.14 – 4.24 (4H, m); 5.83 (2H, s); 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					

829

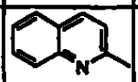
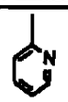
Preparación 10

(S)-Etil3-{4-[2 (5-metil -2-quilolinil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (Ejemplo 72)



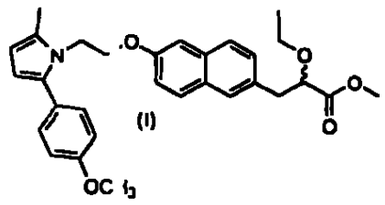
Una mezcla del compuesto diceto (0,8 g), ácido piválico (0,06 g), amino éster (0,4 g) en tolueno (20 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 horas con remoción continua del agua utilizando un aparato Dean-Stark. Más tarde se enfrió a 20 - 25°C y se destilo tolueno a presión reducida. Al residuo, se le agregó agua DM (20 ml) y el producto crudo se extrajo con etil acetato (2x30 ml), se lavó con agua (2x30 ml), y solución de agua salobre saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 para obtener un aceite espeso café (0,32 g). El producto crudo se purifico mediante cromatografía de columna utilizando silica gel (100-200) y etil acetato: PET éter (1:9) como un eleuente para lograr el aceite espeso amarilloso (0,1 g).

De manera similar a aquella descrita en la preparación 10, los siguientes compuestos de fórmula general (I) se prepararon. Tabla 8:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)					
	R_1	R_2	R_3	R_4		
72.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 472	Producción = 35%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.14 Hz); 2.4 (3H, s); 2.89-2.92 (2H, m); 3.28-3.38 (1H, m); 3.52-3.6 (1H, m); 3.9-3.95 (1H,m); 4.14 (2H, q, J_1 = 7.08 Hz, J_2=7.08 Hz); 4.45 (2H, t, J = 5.76 Hz); 5.02 (2H, t, J = 5.79 Hz); 6.02 (1H, d, J = 3.72 Hz); 6.75-6.78 (3H, m); 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.4-7.7 (4H, m); 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz); 8.0 (1H, d, J=8.7 Hz)					
73.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 422	Producción = 23%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.14 Hz); 2.39 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 7.44 Hz); 3.58-3.80 (2H, m); 3.93 (1H, t, J = 6.63 Hz); 3.99 (2H, t, J = 6.12 Hz); 4.12-4.20 (2H, q, J_1 = 7.11 Hz, J_2=7.11 Hz); 4.38 (2H, t, J = 6.12 Hz); 6.01 (1H, d, J = 3.45 Hz); 6.30 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.63 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.33 (2H, d, J = 6 Hz); 8.58 (2H, d, J = 5.89 Hz)					
74.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 422	Producción = 21%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.39 (3H, s); 2.91 (2H, d, J = 7.02 Hz); 3.32-3.57 (2H, m); 3.94 (1H, t, J = 6.63 Hz); 4.15 (2H, q, J_1 = 7.14 Hz, J_2=7.11 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.06 Hz); 4.81 (2H, t, J = 6.07 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3.21 Hz); 6.53 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.75 (2H, d, J = 8.49 Hz); 7.02-7.08 (1H, m); 7.10 (2H, d, J = 8.64); 7.51 (1H, d, J = 8.07 Hz); 7.5-7.6 (1H, m); 8.49-8.50 (1H, m)					
75.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 422	24%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J = 7 Hz); 1.23 (3H, t, J = 7.11 Hz); 2.38 (3H, s); 2.91 (2H, t, J = 3.78 Hz); 3.32-3.58 (2H, m); 3.9-3.97 (3H, m); 4.16 (2H, q, J_1 = 7.11 Hz, J_2 = 7.11 Hz); 4.29 (2H, t, J = 6.15 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.45 Hz); 6.17 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.62 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.32-7.34 (1H, m); 7.71-7.74 (1H, m); 8.53-8.55 (1H, m); 8.68-8.69 (1H, m)					

Preparación 11

(R/S)-Metil-2-etoxi-3[6-[2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-pirrol-1-il]etoxi]naftalen-2il] propanoato (Ejemplo 76)

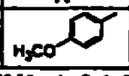


(I)

Una mezcla de (R/S)-etil 3-(4-hidroxinaftil)-2-etoxipropionato (1 g) y carbonato de potasio seco (0,7 g) en dimetil formamida (20 ml) se agito a 80°C durante 30 minutos. El compuesto No. 79 (tabla 5) (1,2 g) se agregó a 40 °C y la agitación se continuó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C- 25°C y se agregó 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (2x30 ml), se lavó con agua (2x30 ml), agua salobre (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto aceitoso. El producto aceitoso crudo se cromatografió sobre sílica gel (malla 100-200) utilizando etil acetato: éter de petroleo (1:9) como un eluente para lograr el compuesto del título como un aceite amarillo (0,6 g, 31%).

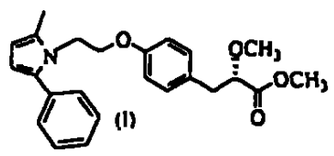
832
265

Tabla 9:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I.)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
76.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 487	Producción = 31%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J = 7Hz) Hz; 2.4 (3H, s); 3.1-3.16 (2H, m); 3.3-3.8 (1H, m); 3.55-3.64 (1H, m); 3.68 (3H, s); 3.84 (3H, s); 4.03-4.41 (3H, m); 4.32 (2H, t, J=6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.8 (1H, d, J = 2.37 Hz); 6.9-7.0 (3H, m); 7.33-7.38 (3H, m); 7.52-7.64 (3H, m)					

Preparación 12

(S)-Metil 3-{4-[2-(2-fenil-5-metil pirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-metoxipropanoato (Ejemplo 77)



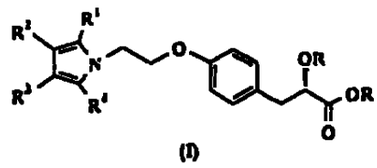
Utilizando un procedimiento similar aquel descrito en la preparación 7, (S)-metil 3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropanoato (3,3 g), y mesilato (compuesto No. 74, tabla 5), (4,38 g), dio el compuesto del título (1,2 g 20%).

De manera similar a aquella descrita en el ejemplo anterior, el derivadopropoxi correspondiente (Ejemplo No.

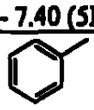
833
ACC

78) se preparó utilizando (S)-Propil 3-(4-hidroxifenil)-2-propoxi propianato y mesilato (dado en la tabla 5).

Tabla 10:

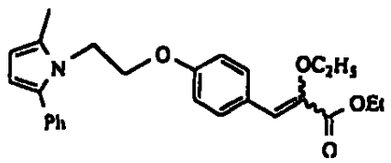


(I)

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)						
	R^1	R^2	R^3	R^4			
77.	CH_3	H	H		R =CH_3	Mol. Wt.=393	Producción = 20%
	^{1}H: 2.37 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.33 (3H, s); 3.71 (3H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.96 Hz); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.67 Hz);7.05 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.30 - 7.40 (5H, m).						
78.	CH_3	H	H		R=C_3H_7	Mol. Wt.=449	Producción = 20%
	^{1}H: 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 – 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s) 2.91 (2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (3H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 7.4 Hz); 5.97 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz);7.25 - 7.4 (5H, m).						

Preparación No. 13

Etil (E/Z) 2-etoxi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil]prop-2-enoato (Ejemplo 79)



834/267

A una solución de trietil 2-etoxifosfonoacetato (12,5 g) en THF secó (60 ml) se agregó lentamente a una suspensión enfriada hasta hielo bien agitada de NaH (1,8 g, 60% de dispersión en aceite) en THF secó (60 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agregó 4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]benzaldehido (compuesto No. 134, tabla 6) (10,8 g) en THF secó (80 ml) . La mezcla se permitió calentarse hasta 20°C a 25°C y se agitó durante 3,5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (150 ml) adicionalmente el producto se extrajo con etil acetato (2x150 ml). El extracto combinado se lavó con agua (150 ml), agua salobre (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para lograr el producto crudo. El producto crudo se cromatografió sobre silica gel utilizando pet. éter: éter (9:1) como eluente para lograr isómeros E y Z, los cuales fueron aislados mediante remoción de los solventes.

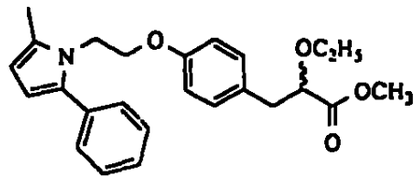
Tabla 11:

835 208

Ex. No.	Substituents on the pyrrole ring					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
79.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 419	Yield = 40% E/Z-isomer
80.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 419	Yield = 15%
	E-isomer ^{1}H: 1.13 (3H, t, J = 7.14 Hz); 1.4 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 3.86 - 3.95 (4H, m); 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz); 4.27 - 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.03 (1H, s); 6.11 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 - 6.6 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.03 - 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz) 7.32 - 7.34 (1H, m); 7.35 - 7.41 (4H, m).					
81.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 419	Yield = 15%
	Z-isomer ^{1}H: 1.33-1.38 (6H, t, J =7.0 Hz); 2.38 (3H, s); 3.92 - 3.99 (4H, m); 4.24 - 4.33 (4H, m); 5.98 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.63 – 6.6 (2H, d, J = 8.9 Hz); 6.92 (1H, s); 7.33 (1H, m); 7.36 - 7.41 (4H, m); 7.64-7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz).					

Preparación 14

(R/S) Metil 2-etoxi-3[4-[2-[2-metil-5-fenil-1H-pirrol-1-il]etoxi]fenil]propanoato (Ejemplo 82)



La mezcla de compuestos E/Z (Ejemplo No. 80 y 81) obtenida en la preparación 13 (7,1 g, 0,016 moles) torneaduras de magnesio (7,3 g, 0,3 moles) en metanol secó (70 ml) se agitarón a 25°C durante 3,5 horas. Se agregó H_2O (150 ml) el pH de la mezcla de reacción se ajusto a 2-3 con ácido clorhidrico a al 35%. El producto

836

se extrajo en etil acetato (2x100 ml) y el extracto combinado se lavó con H_2O (2x100 ml) agua salobre (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El extracto se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se cromatografió sobre silica gel utilizando pet. éter: éter (9:1) como un eluente. El producto obtenido fue una mezcla racémica pero el etil éster se convirtió a metil éster.

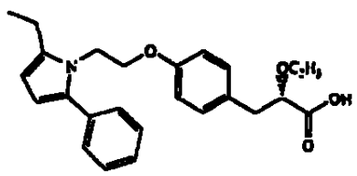
Alternativamente, la mezcla del compuesto E y Z se hidrogenó en la presencia de catalizador Pd/C al 10 % a presión de 60 psi para obtener el compuesto del título.

Tabla 12:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
82.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 407	Producción = 50%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J =7.0 Hz); 2.37 (3H, s); 2.90 - 2.92 (2H, m); 3.32 - 3.34 (1H, m); 3.55 - 3.57 (1H, m); 3.69 (3H, s); 3.90 - 3.97 (2H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.41 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.26 - 7.41 (5H, m).					

Preparación 15

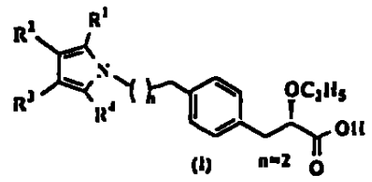
Ácido (S)-3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico (ejemplo 96)



Una mezcla de éster sustituido (preparado en el ejemplo 24) (1,3 g), hidróxido de sodio (0,24 g en 5 ml de agua D.M.) en metanol (10 ml) se agitó a 20°C hasta 25°C durante 10 h. El metanol se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidifico con ácido clorhidrico diluido. El producto se extrajo con etil acetato (3x20 ml) y se lavó con agua (2x30 ml), agua salobre (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para obtener un producto aceitoso (1,17 g, 96%). El producto crudo (3 g) se utilizo en la siguiente etapa sin purificación.

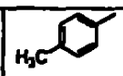
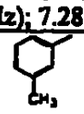
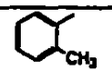
De manera similar a aquella descrita en la preparación 15 anterior los siguientes compuestos de fórmula (I) (dados en la tabla 13) se prepararon de los derivados pirrol apropiadamente sustituidos descritos en otra parte:

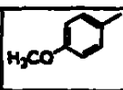
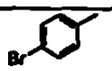
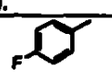
Tabla 13:



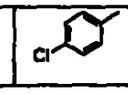
838

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (1b) R^1	R^2	R^3	R^4		
83.	CH_3	H	CH_3	H	Mol. Wt. = 331	Producción = 88%
	^{1}H: 0.96 (3H, t, J = 6.76 Hz); 1.9 (3H, s); 2.13 (3H, s); 2.78 (2H, m); 3.3 - 3.6 (2H, m); 4.05 (5H, m); 5.53 (1H, s); 6.43 (1H, s) 6.75 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz).					
84.	C_2H_5	H	H	H	Mol. Wt. = 331	Producción = 10%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.27 (3H, t, J = 3.51Hz); 2.51(2H, m); 2.62 (2H, q); 3.44-3.46 (2H, m); 4.03 (1H, dd, J_1 = 4.23 Hz, J_2 = 4.5 Hz); 4.13 (2H, t, J = 5.2 Hz); 4.18 (2H, t, J = 3.76 Hz); 5.91-5.92 (1H, m) 6.10 (1H, t, J = 3.12 Hz); 6.70 (1H, d, J = 2.01 Hz); 6.77 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.135 (2H, d, J = 8.64 Hz).					
85.	CHO	H	H	H	Mol. Wt. = 331	Producción = 75%
	^{1}H: 1.10 (3H, t, J = 7 Hz); 2.8 - 4.0 (5H,m); 4.16 (2H, t, J = 4.9 Hz); 4.65 (2H, t, J = 4.9 Hz); 6.22 (1H, dd); 6.7 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.97 (1H, dd); 7.1-7.4(1H, m); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 9.49 (1H, s).					
86.	$COCH_3$	H	H	H	Mol. Wt. = 345	Producción = 10%
	^{1}H: 0.87 (3H, t, J = 6.87 Hz); 2.39 (3H, s); 2.66 (2H, dd, J = 11.55 Hz); 2.95 – 3.06 (2H, m); 3.73 (1H, t, J = 4.5 Hz); 4.09 (2H, t, J = 4.74 Hz); 4.60 (2H, t, J = 4.89 Hz); 6.08 (1H, dd, J_1 = 2.64 Hz, J_2 = 2.64 Hz); 6.58 (2H, d, J = 8.37 Hz); 6.92-6.99 (2H, m); 7.00 (2H, d, J = 8.34 Hz).					
87.	CH_3	H	H	CH_2CH_3	Mol. Wt. = 345	Producción = 54%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 7 Hz); 1.28 (3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (3H, m); 2.55 (2H, t, J = 7.4 Hz); 3.06 (2H, dd); 3.4 - 3.62 (2H,m); 4.0 - 4.16 (5H, m); 5.8 - 5.84 (2H, m); 6.75 (2H, d, J = 6.78 Hz); 7.14 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
88.	CH_3	H	H	$(CH_2)_2CH_3$	Mol. Wt. = 423	Producción = 66%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.7 (2H, sextet); 2.28 (3H, s); 2.55 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.94 (1H, dd); 3.4 (1H, dd); 3.4 - 3.62 (2H,m); 4.0 - 4.2 (5H, m); 5.8 - 5.84 (2H, m); 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
89.	CH_3	H	H	$(CH_2)_3CH_3$	Mol. Wt. = 373	Producción = 76%
	^{1}H: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.4 - 1.5 (2H, m); 1.6 - 1.7 (2H, m); 2.28 (3H, s); 2.57 (2H, t, J = 7.7 Hz); 2.95 (1H, dd); 3.07 (1H, dd); 3.4 - 3.5 (1H, m); 3.53 - 3.62 (1H, m); 4.0 - 4.2 (5H, m); 5.8 - 5.83 (2H, m); 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					

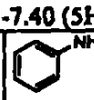
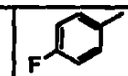
90.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 393	Producción = 96%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.92 – 3.02 (2H, dd, J_1 =7 Hz, J_2 = 4.2 Hz); 3.41 - 3.58 (2H, m); 3.92 (2H, t); 3.98 - 4.01 (1H, m); 4.1- 4.3 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.06- 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.2 - 7.4 (5H, m).					
91.	CH_3	H		H	Mol. Wt. = 393	Producción = 96%
	^{1}H: 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.92 – 3.02 (2H, dd, J_1 =7 Hz, J_2 = 4.2 Hz); 3.41 - 3.58 (2H, m); 3.92 (2H, t); 3.98 - 4.01 (1H, m); 4.1- 4.3 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2 - 7.4 (5H, m).					
92.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 407	Producción = 75%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.34 (3H, s); 2.36 (3H, s); 2.74 (1H, dd); 3.0 (1H, dd); 3.19 - 3.22 (1H, m); 3.4 - 3.45 (1H, m); 3.78 - 3.79 (1H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.4 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.07 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.1 (1H, d, J = 8.5 Hz); 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
93.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 407	Producción = 100%
	^{1}H: 1.08 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.33 (3H, s); 2.35 (3H, s); 2.62(2H, m); 3.28-3.31 (2H, m); 3.71(1h, m); 3.90 (2H, t, J=6.05 Hz); 4.3 (2H, t, J=6.05 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.36 Hz); 5.96(1H, d, J=3.4 Hz); 6.57 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.13-7.29 (4H, m).					
94.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 407	Producción = 85%

95.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 423	Producción = 62%
	^{1}H: 1.077 (3H, t, J = 7 Hz); 2.368 (3H, s); 2.93 (3H, s); 2.94 (1H, m); 3.35 - 3.5 (2H, m); 3.78 (1H, t, J = 7.1 Hz); 3.8 (3H, m); 3.9 (2H, t J = 7 Hz); 4.25 (2H, t, J = 7 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.64 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.31 (2H, d, J = 6.78 Hz).					
96.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 472	Producción = 84%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.353 (3H, s); 2.74 (1H, dd); 2.95 (1H, dd); 3.19 - 3.28 (1H, m); 3.4 - 3.45 (1H, m); 3.8 (1H, dd); 3.9 (2H, t, J = 6.21 Hz); 4.26 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.5(2H, d, J=8.5 Hz).					
97.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 419	Producción = 77%
	^{1}H: 1.02 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 2.7 - 2.8 (1H, m); 2.96 (1H, m); 3.1 - 3.2 (1H, m); 3.4 - 3.5 (1H, m); 3.86-3.91 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.2 -4.24 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.05 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.56- 6.59 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.05-7.09 (4H,m); 7.28-7.37 (2H, m).					

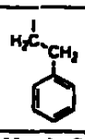
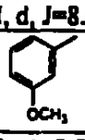
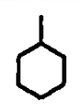
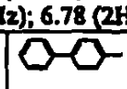
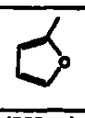
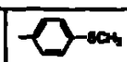
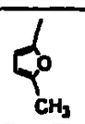
840 2-23

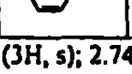
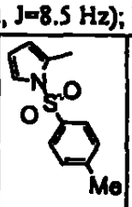
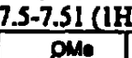
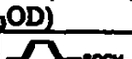
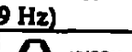
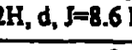
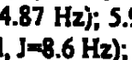
98.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 437.5	Producción = 37%

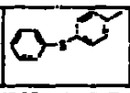
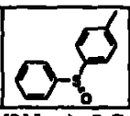
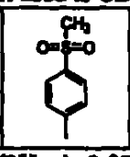
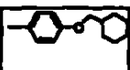
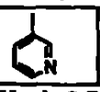
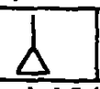
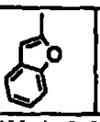
99.		H	CH_3	H	Mol. Wt. = 393	Producción = 41%

100.	CH_3	H			Mol. Wt. = 469	Producción = 83%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 7 Hz); 2.41 (3H, s); 2.9 (1H, dd); 3.05 (1H, dd); 3.4 - 3.6 (2H, m); 3.9 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.03 (1H, dd); 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz); 6.2 (1H,s); 6.5 - 7.4 (14H, m).					
101.	i-Pr	H	H	i-Pr	Mol. Wt. = 387	Producción = 50%
	^{1}H: 1.19 (3H, t, J = 6.8 Hz); 1.24-1.26(12H, d, J = 6.7 Hz); 2.92 - 2.99 (4H, complex); 3.40 (1H, m); 3.6 (1H, m); 4.03 (3H, complex); 4.24 (2H, t, J = Hz); 5.87 (2H, s); 6.75 - 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.13- 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz).					
102.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 443	Producción = 87%
	^{1}H: 0.94 (3H, t, J = 7.29 Hz); 1.22 (6H, d, J = 7.29 Hz); 2.49-2.51(2H, dd, J= 6.75Hz); 3.03 – 3.08 (2H, m); 3.45- 3.53 (2H, m); 3.82 (2H, t, J = 5.91 Hz); 4.29 (2H, t, J = 5.92 Hz); 5.85 (1H, d, J = 3.51 Hz); 5.95 (1H, d, J = 3 Hz); 6.52 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.01 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.29-7.40 (5H, m).					
103.	i-Pr		H		Mol. Wt. = 558	Producción = 50%
	^{1}H: 1.18(3H, t, J = 6.9 Hz); 1.51- 1.53 (6H, d, J = 7 Hz); 2.9 - 3.1 (2H, m); 3.5-3.6 (3H, Complex); 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.05 (1H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.2 Hz); 6.31(1H, s); 6.58-6.60 (2H, d, J = 6.7 Hz); 7.1 (4H, m); 7.30 - 7.38 (4H, m); 7.5 (1H, s); 7.58 - 7.59 (2H, d)					
104.	SCH_3	H	H	H	Mol. Wt. = 349	Producción = 93%
	^{1}H: 1.18 (3H, t, J = 7 Hz); 2.29 (3H, s); 2.5 (2H, m); 2.9 - 3.1 (2H, m); 3.4 - 3.6 (2H, m); 4.0 -4.04 (1H, m); 4.2 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.42 (2H, t, J = 5.6 Hz); 6.1 (1H, t, J = 3.2 Hz); 6.38 (1H, dd); 6.8 (2H, d, J = 8.5 Hz); 6.95 (1H, dd); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).					
105.	C_2H_5	H	H	C_2H_5	Mol. Wt. = 359	Producción = 99%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J=6.8 Hz); 1.29 (6H, t, J = 7.4 Hz); 2.65 (4H, q, J = 7.4 Hz); 2.94-3.05 (2H, m); 3.39-3.49 (1H, m); 3.51-3.6 (1H, m); 4.01-4.07 (3H, m); 4.15 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.86 (2H, s); 6.7 (2H, d, 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz)					
106.	C_2H_5	H	H	C_6H_5	Mol. Wt. = 407	Producción = 90%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.34 (3H, t, J = 7.4Hz); 2.73-2.78 (2H, q, J= 7.5 Hz,); 2.9-3.9 (2H, m); 3.4-3.48 (1H, m); 3.52-3.6 (1H, m); 3.9 (2H, t, J= 6.63 Hz); 4.0-4.05 (1H, m); 4.3 (2H, t, 6.75 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.15 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.3-7.4 (5H, m)					

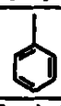
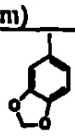
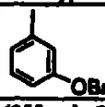
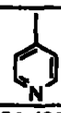
841 274

107.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 421	Producción = 98%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.29 (3H, s); 2.88-3.04 (6H, m); 3.38-3.48 (1H, m); 3.53-3.62 (1H, m); 3.99-4.07 (3H, m); 4.15 (2H, t, J = 7 Hz); 5.85 (1H, d. J=3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.7 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.2-7.3 (5H, m)					
108.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 423	Producción = 90%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.9 Hz; 2.24 (3H, s); 2.89-2.95 (2H, m); 3.3-3.58 (2H, m); 3.67 (3H, s); 3.78-4.17 (3H, m); 4.28 (2H, t, J= 6 Hz); 5.89 (1H, d, J= 3.1 Hz); 6.06 (1H, d, J= 3 Hz); 6.49-7.21 (8H, m)					
109.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 399	Producción = 92%
	^{1}H: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.3-1.4 (6H, m); 1.75-2.5 (5H, m); 2.27 (3H, s); 2.9-3.08 (2H, m); 3.38-3.45 (1H, m); 3.57-3.65 (1H, m); 3.98-4.15 (3H, m); 4.2 (2H, t, J=7.2 Hz); 5.8 (1H, d, J=3.4 Hz); 5.84 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.78 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.17 (2H, d, J= 8.5 Hz)					
110.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 469	Producción = 85%
	^{1}H: 1.16(3H, t, J=6.9 Hz); 2.33 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.38-3.48 (1H, m); 3.55-3.66 (1H, m); 3.88-3.94 (1H, m); 3.99 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.3 (2H, t, J=6.3 Hz); 5.91 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.07 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.63 (2H, d, J= 8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.3-7.5 (5H, m); 7.68 (4H, d, J=8.2 Hz)					
111.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 383	Producción = 92%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J= 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.9-3.0 (2H, m); 3.38-3.48 (1H, m); 3.55-3.64 (1H, m); 4.00-4.04 (1H, dd, J= 4.2 Hz); 4.15 (2H, t, J=5.98 Hz); 4.38 (2H, t, J= 6.1 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.48 Hz); 6.32 (1H, d, J=3.55 Hz); 6.35 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.42-6.43 (1H, m); 6.7 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.4-7.41 (1H, m)					
112.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 439	Producción = 99%
	^{1}H: 1.14 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.37 (3H, s); 2.48 (3H, s); 2.92-3.06 (2H, m); 3.32- 3.42 (1H, m); 3.57-3.64 (1H, m); 3.9 (2H, t, J =6.36Hz); 4.0(1H,dd);4.28(2H, t, J=6.z); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.08 (1H, d, J=3.38 Hz); z); 6.6 (2H, d, J=8.5,Hz); 7.1(2H, d, J=8.5Hz);7.26 (2H, d, J= 8.4 Hz); 7.3 (2H, d, J=8.34 Hz)					
113.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 397	Producción = 95%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J= 6.97 Hz); 2.27 (3H, s); 2.3 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m); 2.89-2.96 (1H, m); 3.2-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, m); 4.12 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.35 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.79-5.81 (1H, dd, J=0.69 Hz, J=0.69 Hz); 6.01-6.02 (1H, dd, J=1.1 Hz); 6.15 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.2 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.7 (2H, d, 8.6) Hz; 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz) (solvent used is CD_3OD)					

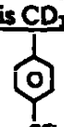
114.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 418	Producción = 85%
	^{1}H: 1.069 (3H, t, J= 6.9 Hz); 2.34 (3H, s); 2.74-2.8 (2H, m); 3.2-3.25 (1H, m); 3.5-3.58 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, dd); 3.93 (2H, t, J=5.58 Hz); 4.37 (2H, t, J = 5.56 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.16 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.57 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.56 (2H, d, J=8.57 Hz); 7.68 (2H, d, J=8.59 Hz) (solvent used is CD_3OD)					
115.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 485	Producción = 92%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.96 Hz); 2.33 (3H, s); 2.7-2.95 (2H, m); 3.2-3.35 (1H, m); 3.5 -3.6 (1H, m); 3.76-3.8 (1H, m); 3.94 (2H, t, J=5.9 Hz); 4.28 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.86 (1H, d, J=3.1 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.08-7.37 (11H, m) (solvent used is CD_3OD)					
116.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 535	Producción = 80%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J= 6.96 Hz); 2.26 (3H, s); 2.37 (3H, s); 2.7-2.95 (2H, m); 3.17-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.6-3.8 (5H, m); 5.7 (1H, d, J=3.48 Hz); 5.8 (1H, d, J= 2.79 Hz); 6.25-6.27 (1H, m); 6.34 (1H, t, J=3.36 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz); 7.35 (2H, d, J=8.4Hz); 7.5-7.51 (1H, m) (solvent used is CD_3OD)					
117.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 453	Producción = 88%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.32 (3H, s); 2.7-2.93 (2H, m); 3.2-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.78 (3H, s); 3.84 (3H, s); 3.9 (2H, t, J=6 Hz); 3.93-3.95(1H, m); 4.2 (2H, t, J= 6 Hz); 5.84 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.1 Hz); 6.59 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.92-7.0 (3H, m); 7.07 (2H, d, J= 8.57 Hz) (solvent used is CD_3OD)					
118.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 455	Producción = 88%
	^{1}H: 1.19 (3H, t, J=6.9 Hz); 2.38 (3H, s); 2.8 (3H, s); 2.9-3.06 (2H, m); 3.43-3.52 (1H, m); 3.62-3.72 (1H, m); 4.0-4.12 (3H, m); 4.23 (2H, t, J=3.8 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.2 Hz); 6.18 (1H, d, J=3.2 Hz); 6.52-6.55 (2H, dd, J= 6.4 Hz); 7.02-7.07 (2H, dd, J= 6.3 Hz); 7.49-7.5 (2H, dd, J=3.2 Hz); 7.6-7.63 (2H, dd, J=3.69 Hz)					
119.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 450	Producción = 99%
	^{1}H: 1.09 (3H, t, J=6.99 Hz); 2.13 (3H, s); 2.32 (3H, s); 2.77-2.98 (2H, m); 3.25-3.36 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.90 (2H, t, J=6.18 Hz); 3.92-3.94 (1H, m); 4.27 (2H, t, J= 6.0 Hz); 5.85 (1H, d, J=3.0 Hz); 5.96 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.58 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.06 (2H, d, J= 8.6 Hz); 7.3 (2H, d, J= 8.6 Hz); 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz)					
120.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 520	Producción = 80%
	^{1}H: 1.15 (3H, s, J=6.9 Hz); 1.25-2.1 (6H, m); 2.3 (3H, s); 2.9-3.03 (2H, m); 3.2-3.33 (1H, m); 3.22-3.6(5H, m); 3.58-3.66(1H,m); 3.9 (2H, t, J= 6.9 Hz); 3.98 (2H, t, J= 6.9 Hz); 4.15 (2H, t, J= 6 Hz); 4.57 (2H, t, J = 4.87 Hz); 5.9 (1H, d, J= 3.1 Hz); 6.0 (1H, d, J= 3.3 Hz); 6.45 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.3 (2H, d, J=8.5 Hz)					
121.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 449	Producción = 97%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.9Hz); 2.3 (3H, s); 2.9-3.2 (2H, m); 3.2-3.8 (3H, m); 3.9 (2H, t, J=6.03 Hz); 4.2 (2H, t, J=6.2 Hz); 4.55 (2H, d, J=1.5 Hz); 5.12-5.3 (1H, dd); 5.43-5.44 (1H, dd, J=1.67 Hz); 5.83 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.2 Hz); 6.0-6.12 (1H, m); 6.58 (2H, d, J= 8.5 Hz); 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.28 (2H, d, J=8.7 Hz) (solvent used is CD_3OD)					

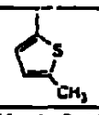
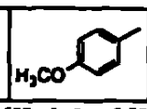
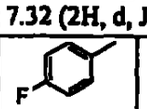
122.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 501	Producción = 94%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.97 Hz); 2.3 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m) 2.88-2.95 (1H, m); 3.2-3.33 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.73-3.8 (1H, m); 3.92 (2H, t, J=5.8 Hz); 4.3 (2H, t, J=5.9 Hz); 5.87 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.4 Hz); 6.57 (2H, d, J=8.5 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.26-7.35 (9H, m) (solvent used is CD_3OD)					
123.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 517	Producción = 90%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.98 Hz); 2.3 (3H, s); 2.7-2.94 (2H, m); 3.2-3.34 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.74-3.8 (1H, m); 3.9 (2H, t, J=5.87 Hz); 4.30 (2H, t, J=5.87 Hz); 5.87 (1H, d, J=3.45 Hz); 6.1 (1H, d, J=3.45 Hz); 6.56 (2H, d, J=8.56 Hz); 7.17 (2H, d, J=8.54 Hz); 7.51-7.56 (5H, m); 7.65-7.77(4H, m) (solvent used is CD_3OD)					
124.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 471	Producción = 80%
	^{1}H: 1.26 (3H, t, J=6.2 Hz); 2.39 (3H, s); 2.97-3.09 (2H, m); 3.09 (3H, s); 3.4-3.5 (1H, m); 3.55-3.64 (1H, m); 4.0 (2H, t, 6.0 Hz); 4.02-4.06 (1H, m); 4.33 (2H, t, J=6.12 Hz); 6.02 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.24 (1H, d, J= 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.11 (2H, d, J=8.58 Hz); 7.6 (2H, d, J=8.4) Hz; 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz)					
125.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 505	Producción = 94%
	^{1}H: 0.88-1.86 (14H, m); 2.29 (3H, s); 2.52-3.4 (4H, m); 3.75 (2H, d, J=3.39 Hz); 3.76-4.18 (5H, m); 5.9 (1H, d, J=2.97Hz); 6.01 (1H, d, 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J=8.0 Hz); 6.8 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.0 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz)					
126.	COPh	H	H	H	Mol. Wt. = 407.2	Producción = 76%
	^{1}H: 1.15 (3H, t, J=6.96Hz); 2.84-2.95 (2H, m); 3.33-3.42 (1H, m); 3.48-3.58 (1H, m); 3.98-4.13 (5H, m); 5.64-5.66 (1H, dd, J1=1.5 Hz, J2= 1.5 Hz); 6.17 (1H, , d,J= 3.4 Hz); 6.64-6.72 (1H, dd, J1=1.65Hz,J2= 1.65 Hz); 6.7-7.9 (9H, m)					
127.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 394	Producción = 36%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J=6.99 Hz); 2.35 (3H, s); 2.75-2.89 (2H, m); 3.22-3.28 (1H, m); 3.57-3.76 (2H, m); 3.96 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.32 (2H, t, J = 5.5 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.45 Hz); 6.12 (1H, d, J=3.49 Hz); 6.55 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.42-7.45 (1H, m); 7.85-7.88 (1H, m); 8.4-8.42 (1H, m); 8.55 (1H, s)					
128.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 357	Producción = 58%
	^{1}H: 0.6-0.62 (2H, m); 0.81-0.84 (2H, m); 1.3 (3H, t, J = 6.99 Hz); 1.3-1.8(1H, m); 2.28 (3H, s); 2.97-3.04 (2H, m); 3.4-3.6 (2H, m); 4.02-4.03 (1H, m); 4.15 (2H, t, J = 7.9 Hz); 4.33 (2H, t, J = 6.38 Hz); 5.7 (1H, d, J = 3.3 Hz); 5.76 (1H, d, J = 3.28 Hz); 6.78 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.57 Hz)					
129.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 433	Producción = 29%
	^{1}H: 1.06 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.37 (3H,s); 2.60-2.68 (2H, m); 3.2-3.6 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 4.22 (2H, t, J = 5.5 Hz); 4.55 (2H, t, J = 5.63 Hz); 5.93 (1H, d, J = 3.63 Hz); 6.52 (1H, d, J = 3.62 Hz); 6.69 (2H, d, J = 8.57 Hz); 6.76 (1H, s); 7.1 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.18-7.54 (4H, m)					

8414 277

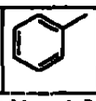
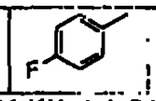
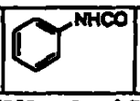
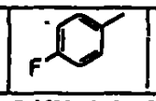
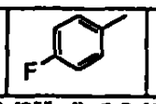
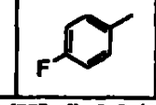
130.	CH_3	$COOCH_3$	H		Mol. Wt. = 451	Producción = 46%
	^1H: 1.08 (3H, t, J = 6.98 Hz); 2.66 (3H, s); 2.88-2.89 (2H, m); 3.22-3.31 (3H, m); 3.77 (3H, s); 3.93 (2H, t, J = 5.64 Hz); 4.37 (2H, t, J = 5.64 Hz); 6.45 (1H, s); 6.59 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.11 (2H, d, J = 8.58v); 7.36-7.45 (5H, m)					
131.	CH_3	COOH	H		Mol. Wt. = 437	Producción = 58%
	^1H: 1.2 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.68 (3H, s); 2.93-3.03 (2H, m); 3.43-3.49 (2H, m); 3.89 (2H, t, J = 5.74 Hz); 4.04 (1H, t, J = 5.88 Hz); 4.31 (2H, t, J = 5.75 Hz); 6.58-6.61 (3H, m); 7.09 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.37-7.45 (5H, m)					
132.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 437	Producción = 82%
	^1H: 1.07 (3H, t, J = 6.99 Hz); 2.32 (3H, s); 2.6-2.63 (2H, m); 3.23-3.31 (2H, m); 3.32-3.8 (1H, m); 3.92 (2H, t, J = 5.98 Hz); 4.26 (2H, t, J = 5.97 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.36 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.39 Hz); 5.98 (2H, s); 6.6 (2H, d, J = 8.64 Hz); 6.84-6.88 (3H, m); 7.11 (2H, d, J = 8.58 Hz)					
133.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 443	Producción = 82%
	^1H: 1.06 (3H, t, J=6.97 Hz); 2.4 (3H, s); 2.6-2.62 (2H, m); 3.21-3.31 (2H, m); 3.71 (2H, t, J = 6.04 Hz); 3.8-4.0 (3H, m); 5.99 (1H, d, J = 3.35 Hz); 6.03 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.35 (2H, d, J = 8.64 Hz); 6.99 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.4-7.92 (7H, m)					
134.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 499	Producción = 93%
	^1H: 1.07 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H, s); 2.64-3.2 (2H, m); 3.28-3.33 (3H, m); 3.9 (2H, t, J = 5.88 Hz); 4.25 (2H, t, J = 5.88 Hz); 5.11 (2H, s); 5.86 (1H, d, J = 3.78 Hz); 6.01 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.58 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.69-7.01 (3H, m); 7.1 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.28-7.43 (6H, m)					
135.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 478	Producción = 79%
	^1H: 1.08 (3H, t, J = 6.97 Hz); 2.33 (3H, s); 2.6-2.62 (2H, m); 3.26-4 (3H, m); 4.06 (2H, t, J = 5.73 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.7 Hz); 5.86 (1H, d, J = 3.51 Hz); 6.12 (1H, d, J = 3.54 Hz); 6.67 (2H, d, J = 8.64 Hz); 6.86 (1H, d, J = 3.81 Hz); 7.05 (1H, d, J = 3.87 Hz); 7.13 (2H, d, J = 8.58 Hz)					
136.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 394	Producción = 20%
	^1H: 1.08 (3H, t, J = 6.91 Hz); 2.37 (3H, s); 2.7-3.1 (2H, m); 3.23-4.0 (3H, m); 4.17 (2H, t, J = 5.64 Hz); 4.71-4.78 (2H, m); 5.92 (1H, d, J = 3.66 Hz); 6.49 (1H, d, J = 3.69 Hz); 6.67 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10-7.14 (3H, m); 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.69-7.72 (1H, m); 8.47-8.49 (1H, m)					
137.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 394	Producción = 20%
	^1H: (3H, t, J = 6 Hz); 2.38 (3H, s); 3.01 (2H, m); 3.51-3.67 (2H, m); 4.02-4.13 (3H, m); 4.37 (2H, t, J = 6 Hz); 6.05 (1H, d, J = 3.45 Hz); 6.34 (1H, d, J = 3.57 Hz); 6.49 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.04 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.30 (2H, d, J = 6.27 Hz); 8.44 (2H, d, J = 6.12 Hz)					

845 278

138.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 451	Producción = 87%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J = 6.67 Hz); 1.32 (6H, d, J = 6 Hz); 2.32 (3H, s); 2.61-2.62 (2H, m); 3.28-3.32 (1H, m); 3.33-3.83 (2H, m); 3.91 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.25 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.62 (1H, t, J = 6.06 Hz); 5.83 (1H, d, J = 3.39 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.37 Hz); 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.43 Hz); 7.27 (2H, d, J = 8.73 Hz)					
139.	CH_3	H	CH_3		Mol. Wt. = 407	Producción = 87%
	^{1}H: 1.1(3H, t, J = 6.29 Hz); 2.2 (3H, s); 2.61 (3H, s); 2.87 (2H, d, d, 2H); 3.22-3.28 (2H, m); 3.75-3.82 (1H, m); 3.8 (2H, t, J = 6.16 Hz); 4.14 (2H, t, J = 6.16 Hz); 5.73 (1H, s); 6.5 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.26-7.44 (5H, m)					
140.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 399	Producción = 55%
	^{1}H: 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 2.88 (2H, m); 3.22-3.6 (2H, m); 3.8 (1H, m); 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.04-7.1 (2H, m); 7.13-7.15 (2H, m); 7.32-7.34 (1H, m) (solvent used is CD_3OD)					
141.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 499	Producción = 78%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3(3H, s); 2.7-2.9 (2H, m); 3.4-3.5 (2H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.9 (2H, m); 4.2 (2H, m); 5.0 (2H, s), 5.8 (1H, d,J=3.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.35-7.44 (7H, m) (solvent used is CD_3OD)					
142.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 409	Producción = 88%
	^{1}H: 1.2 (3H,t, J = 7 Hz); 2.3 (3H,s); 3.0 (2H, m); 3.5 (2H, m); 3.9 (2H, m); 4.1 (1H, m); 4.2 (2H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.22-7.26 (2H, m)					
143.	H	H	H	Ph	Mol. Wt. = 379	Producción = 73%
	^{1}H: 1.08 (3H. t. J = 6.99 Hz); 2.7-2.9 (2H, m); 3.1-3.2 (1H, m); 3.4-3.5 (1H, m); 3.7 (1H, m); 4.06 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.29 (2H, t, J = 5.6 Hz); 6.08 (2H, m); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.8 (1H, m); 7.1 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.38-7.39 (5H, m) (solvent used is CD_3OD)					
144.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 433	Producción = 90%
	^{1}H: 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 2.75-3.0 (2H, m); 3.2-3.3 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.8 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 5.6 Hz); 4.31 (2H, t, J = 5.6 Hz); 5.8 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.8 (1H, d, J = 3.8 Hz); 6.9 (1H, d, J = 3.8 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.6 Hz) (solvent used is CD_3OD)					
145.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 437	Producción = 77%
	^{1}H: 1.07 (3H, t, J = 6.98 Hz); 1.39 (3H, t, J = 6.96 Hz); 2.31 (3H, s); 2.88 (2H, m); 3.29 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.78 (1H, m); 3.88 (2H, t, J = 6.03 Hz); 4.04 (2H, q, J = 6.97 Hz); 4.23 (2H, t, J = 6.12 Hz); 5.82 (1H, d, J = 3.36 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.37 Hz); 6.7 (2H, d, J = 8.61 Hz); 6.91 (2H, d, J = 6.93 Hz); 7.8 (2H, d, J = 8.58) Hz; 7.25 (2H, d, J = 6.67 Hz)					

146.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 399	Producción = 97%
	^{1}H: 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.3 (3H, s); 2.45 (3H, s); 2.89 (2H, m); 3.23-3.57 (2H, m); 3.6-3.9 (1H, m); 4.0 (2H, t, J = 6 Hz); 4.3 (2H, t, J = 6 Hz); 5.8 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.47 Hz); 6.65 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.69-6.71 (1H, m); 6.79 (1H, d, J = 3.44); 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz) (solvent used is CD_3OD)					
147.	CH_3	CH_3	H	C_6H_5	Mol. Wt. = 407	Producción = 50%
	^{1}H: 1.0 (3H, t, J = 7 Hz); 2.1 (3H, s); 2.23 (3H, s); 2.7-2.9 (2H, m); 3.55 (1H, m); 3.56 (1H, m), 3.75 (1H, m); 3.9 (2H, t, J = 6.1 Hz); 4.2 (2H, t,); 5.87 (1H, s); 6.5 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.0 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2-7.3 (3H, m); 7.3-7.36 (2H, m) (solvent used is CD_3OD)					
148.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 487	Producción = 50%
	^{1}H: 0.9 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.6 (3H, s); 2.7-2.8 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m); 3.0-3.1 (4H, m); 3.3-3.4 (1H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.8-3.9 (2H, m); 4.1-4.2 (2H, m); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.4 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 (2H, d, J = 8.47 Hz); 7.2-7.3 (2H, m); 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz)					
149.	H	H	H	H	Mol. Wt. = 303	Producción = 79%
	^{1}H: 1.16 (3H, t, J = 6.9Hz); 2.97(1H, dd); 3.0 (1H, dd); 3.36 –3.6 (2H, m); 4.01 (1H, dd); 4.17 – 4.28 (4H, m) 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.75 - 6.80 (4H, m); 6.7 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).					
150.	CH_3	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 331.2	Producción = 59%
	^{1}H: 1.18 (3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (6H, s); 2.93 - 3.08 (2H, m); 3.45 - 3.59 (2H, m); 4.03 - 4.18 (5H, m); 5.79 (1H, s); 6.0(1H, s); 6.78(2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).					
151.	i-Pr		H	i-Pr	Mol. Wt. = 463	Producción = 48%
	^{1}H: 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2-1.3 (12H, m); 2.96 - 3.76 (7H, m); 4.03 - 4.05 (2H,m); 4.30 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.89 (1H, s); 6.80 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.2 – 7.33 (5H, m).					
152.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 451	Producción = 84%
	^{1}H: 1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.29 (6H, d, J = 6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.04 - 3.06 (1H, m); 3.33 – 3.59 (2H, m); 3.8 (3H, s); 4.0 (1H, t); 3.84 (2H, t, J = 6 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6. 7 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7Hz); 7.03 (2H, t, J = 8.5Hz); 7.32 (2H, d, J = 8.5Hz).					
153.	i-Pr	H	H		Mol. Wt. = 439	Producción = 36%
	^{1}H: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6.9 Hz); 2.93 (2H, dd); 3.03 - 3.1 (1H, m); 3.33 - 3.58 (2H, m); 3.84 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 (1H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J =3.5 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m).					

847,280

154.	i-Pr	H			Mol. Wt. = 515	Producción = 53%
	^{1}H: 1.19 (3H, t, J= 6.9 Hz); 1.36 (6H, d, J=7 Hz); 2.95 (2H, dd, J= 7.1 Hz); 3.0 – 3.1 (1H, m); 3.45 - 3.57 (2H, m); 3.83 (2H, t, J= 6.5 Hz); 4.0 - 4.04 (1H, m); 4.2 (2H, t, J= 6.7 Hz); 6.2 (1H, s); 6.5 –7.28 (13H, m).					
155.	i-Pr				Mol. Wt. = 634	Producción = 61%
	^{1}H: 0.91 (3H, t, J = 6.7 Hz); 1.45 (6H, d, J= 6.8 Hz); 2.91 (2H, dd); 3.13 (1H, m); 3.32 - 3.49 (2H, m); 3.80 (3H, m) 4.15 (2H, t, J= 6.5 Hz); 6.46 (2H, d); 6.78 (1H, s); 6.86 – 7.18 (15H, m).					
156.		-H	H		Mol. Wt. = 473	Producción = 60.3%
	^{1}H: 0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.21 (2H, dd, J= 3 Hz); 6.9 (2H, d); 7.0 (2H, t, J = 9.0 Hz); 7.31 – 7.6 (9H, m).					
157.		-COOEt	H		Mol. Wt. = 545	Producción = 83%
	^{1}H: 0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.7 (1H, s); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, t); 7.29 – 7.6 (9H, m).					
158.	i-Pr	H	H	CH_3	Mol. Wt. = 359	Producción = 20%
	^{1}H: 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H,s); 2.9 – 3.0 (1H, m); 3.07 (2H, dd); 3.42 – 3.58 (2H, m); 4.02- 4.08 (3H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.83 (2H, s); 6.7 (2H, d, J = 8 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8 Hz).					

Preparación 16

Ácido (R/S) 2-etoxi-3[6-[2-[2-(4-metoxifenil)-5-metil-pirrol-1-il]etoxi]naftalen-2il] propanoico

De manera similar al procedimiento dado en la preparación 15, los ésteres descritos en los ejemplos 76 se pueden convertir a un ácido correspondiente.

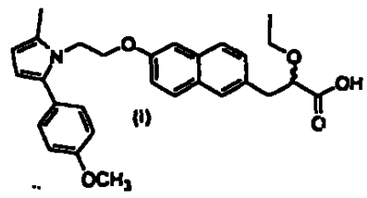
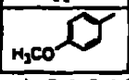


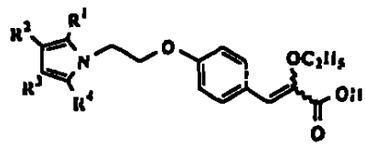
Tabla 14:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
159.	CH_3	H	H		Mol. Wt. = 473	Producción I = 82%
	^1H: 1.15 (3H, t, J = 7Hz); 2.4 (3H, s); 3.1-3.16 (2H, m); 3.4-3.62 (2H, m); 3.57 (3H, s); 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz); 4.13-4.18 (1H, dd, J=3.48 Hz); 4.32 (2H, t, J=6.6 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.0 (1H, d, J=3.39 Hz); 6.8 (1H, d, J = 2.37 Hz); 6.9-7.0 (3H, m); 7.33-7.38 (3H, m); 7.52-7.64 (3H, m)					

Preparación 17

Ácido (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil]}-2-etoxipropen-2-oico (ejemplo 161)

De manera similar al procedimiento dado en la preparación 15, los ésteres descritos en los ejemplos 79, 80, 81 se pueden convertir a un ácido correspondiente.



849 282

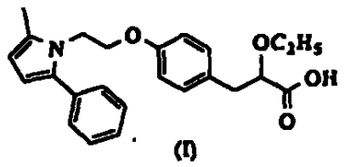
Tabla 15:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (1h)					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
160.	CH_3	H	H	fenilo	Mol. Wt. = 391	Producción = 59%
161.	CH_3	H	H	fenilo	Mol. Wt. = 391	Producción = 25%
	E-isomero ^{1}H: 1.35 (3H, t, J = 6.8 Hz); 2.36 (3H, s); 3.8 - 3.9 (4H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.4 Hz); 5.5 (1H, s); 5.9 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.0 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.5 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.1 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.3 - 7.4 (5H, m).					
162.	CH_3	H	H	fenilo	Mol. Wt. = 391	Producción = 25%
	Z-isomero ^{1}H: 1.37 (3H, t, J =7.0 Hz); 2.3 (3H, s); 3.9 - 4.02 (4H, m); 4.3 (2H, t, J =6.4 Hz); 5.9 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.2 Hz); 6.6 (2H, d, J = 8.8 Hz); 7.0 (1H, s); 7.26 - 7.42 (5H, m); 7.6 (2H, d, J = 8.8 Hz).					

Preparación 18

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

(Ejemplo 163)



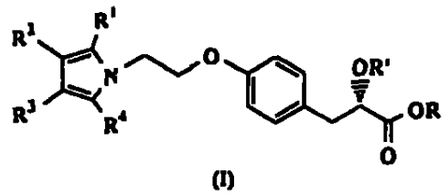
(I)

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en la preparación 15, el éster racémico (ejemplo 72) se hidrolizó a su ácido correspondiente.

Tabla 16:

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
163.	CH_3	H	H	fenilo	Mol. Wt. = 393	Producción = 50%
	^{1}H: 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.3 (3H, s); 2.75-2.84(2H, m); 3.15-3.25 (1H, m); 3.5-3.6 (1H, m); 3.7 (1H, m); 3.88 (2H, t, J=6.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz); 5.8 (1H, d, J=3.3 Hz); 5.9 (1H, d, J=3.3 Hz); 6.53-6.56 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.1 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.28-7.38 (5H, m).					

Preparación 19



(I)

Utilizando el procedimiento similar a aquel descrito en la preparación 15, el éster metoxi y propoxi (ejemplo 77 y 78) se hidrolizaron a su ácido correspondiente.

Tabla 17:

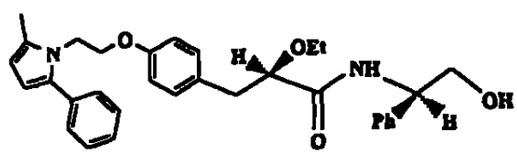
Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol				R'		
	R^1	R^2	R^3	R^4			
164.	CH_3	H	H		CH_3	Mol. Wt. = 379	Producción = 20%

165.	CH_3	H	H		C_3H_7	Mol. Wt. = 408	Producción =22%
	---						

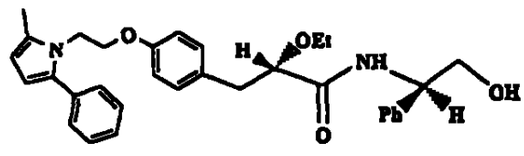
851 C84

Preparación 20

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



(Ejemplo No. 166)



(Ejemplo No. 167)

A una solución bien agitada de (+-) Ácido 2-etoxi 3-{4-[2-(4-metilfenil)pirrol-1-il)etoxi]fenil}-propanoico (1 g, 2 mmoles) (preparado como el ejemplo No. 164) en diclorometano seco (10 ml), se agregó trietilamina (0,674 ml, 0.485 g, 4 mmoles),a 0°C, seguido por etil cloroformato (0,311 g, 0,275 ml, 2 mmoles) y se agitó durante 3,5 horas a la misma temperatura. A esta reacción, se agregó una solución que contenía (S)-fenil glicinol (0,329 g, 2 mmoles) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,674 ml, 0,485 g, 4 mmoles) a 0°C hasta 5°C. Después de agitar durante 3 horas de 0 hasta 10°C, la reacción se calentó a 20 -25°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyo con diclormetano (20 ml) y se lavó con H_2O (20 ml), agua salobre (20 ml), se seco sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó.

852
285

El residuo se cromatografió sobre silica gel utilizando un gradiente de 10 a 50 %de etil acetato: pet éter como un eluente para lograr primeramente diastereomero asignado como [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida y [(2S-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida.

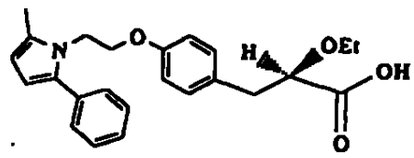
Tabla 18:

Ex. No.	Sustituventes sobre el anillo de pirrol :					
	R^1	R^2	R^3	R^4		
166.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 407	Producción = 50%
	(2R) diastereomer ^{1}H: 1.12 (3H, t, J =6.9 Hz); 2.30 (3H, s); 2.80 - 3.1 (2H, dd); 3.5 (2H, m); 3.91 – 3.95 (5H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.5 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.60 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.9 -7.1 (4H, m); 7.2 -7.3 (3H, m); 7.32 - 7.4 (5H, m).					
167.	CH_3	H	H	Phenyl	Mol. Wt. = 407	Producción = 50%
	(2S) diastereomer ^{1}H: 1.18 (3H, t, J =7.0 Hz); 2.39 (3H, s); 2.80 - 3.1 (2H, dd); 3.5 - 3.55 (2H, m); 3.84 – 3.97 (5H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.00 (1H, m); 5.90 (1H, d, J = 3.3 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz);6.55 (2H, d, J = 8.6 Hz);6.9-7.1 (4H, d, J = 8.5 Hz);7.22 - 7.26 (3H, m)7.41 (5H, m).					

Preparación 21

Ácido (R)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico proveniente del diasterómero correspondiente (Ejemplo No. 168)

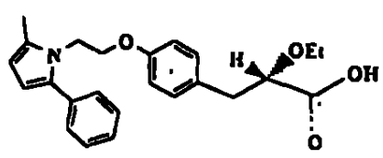
853
286



Una solución de [(2R)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida (Ejemplo No. 167) (280 mg, 0,564 mmoles) en una mezcla de ácido sulfúrico 1M (7 ml) y dioxano: H_2O :HCl (1:1:56 ml) se calentaron a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C hasta 30°C. El producto se extrajo en ecetato de etilo (2x30 ml). El extracto combinado se lavó con H_2O (3x30 ml), agua salobre (30 ml) y se seco sobre Na_2SO_4. El acetato de etilo se evaporo bajo presión reducida para lograr (252 mg) del producto.

Preparación 22

Ácido (S)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2etoxipropanoico proveniente del diasterómero correspondiente (Ejemplo No.169)

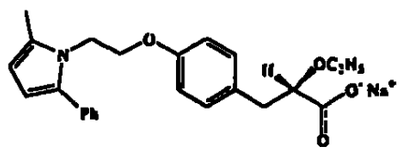


854 287

Una solución de [(2S)-N(1S)]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propanamida (Ejemplo No. 168) se trato igual que la preparación 20 para obtener el ácido activo ópticamente correspondiente. Esto se logro de manera idéntica a lo obtenido en (Ejemplo No. 90).

Preparación 23

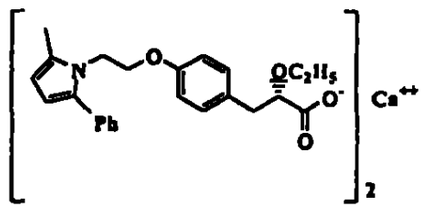
Sal de sodio del ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico (Ejemplo No.170)



El ácido preparado en el ejemplo 90 (2,6 g) se disolvió en metanol (30 ml), hidróxido de sodio (0,264 g) se agitó durante 1 hora a 20° hasta 25°C. Luego lo cual, el metanol se destiló a presión reducida, para obtener un producto aceitoso. Este se agitó con disopropil éter (50 ml) a 20 -30°C. La sal se sodio obtenida fue cuidadosamente filtrada (2,3 g).

Preparación 24

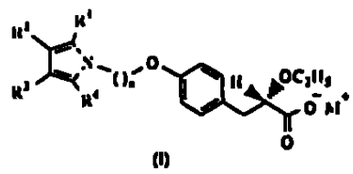
Sal de calcio de ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirrol-1-il)etoxi]fenil}-2-etoxipropanoico (Ejemplo No.171)



La sal de sodio del ejemplo 170 (0,200 g), se disolvió en metanol (10 ml) y se trato con acetato de calcio (0,090 g) a 20°C - 25°C. Además, 50 ml de agua se agregaron cuando la sal de calcio de ácido se precipitó. El precipitado se filtro, se lavó con agua y luego con diisopropil éter (2x20 ml) para lograr el compuesto del título.

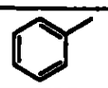
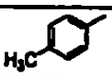
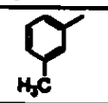
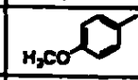
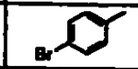
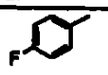
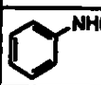
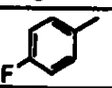
Utilizando el procedimiento anterior para el ejemplo 170 y el ejemplo 171 las siguientes sales se prepararon utilizando los ácidos/bases apropiados o de acuerdo a los métodos conocidos en la literatura.

Tabla 19:

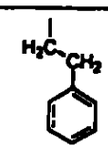
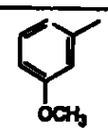
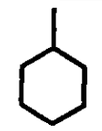
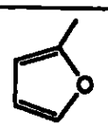
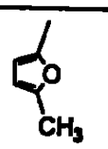
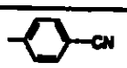
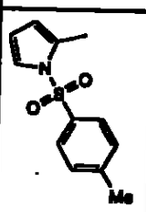
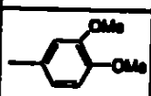
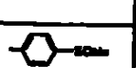


(I)

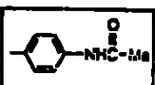
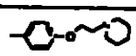
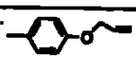
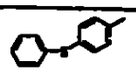
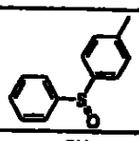
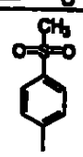
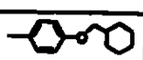
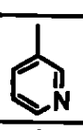
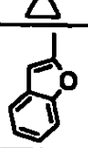
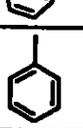
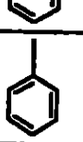
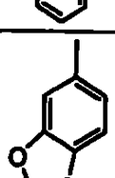
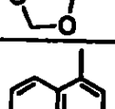
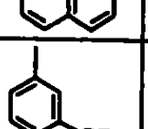
856
~~289~~

Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)				n	M	
					Na^+ salts Example no.	Ca^{++} salts Example no.
R^1	R^2	R^3	R^4			
CH_3	H	CH_3	H	2	172	173.
C_2H_5	H	H	H	2	174.	175.
CHO	H	H	H	2	176.	177.
$COCH_3$	H	H	H	2	178.	179.
CH_3	H	H	CH_2CH_3	2	180.	181.
CH_3	H	H	$(CH_2)_2CH_3$	2	182.	183.
CH_3	H	H	$(CH_2)_3CH_3$	2	184.	185.
CH_3	H	H		2	186.	187.
CH_3	H	H		2	188.	189.
CH_3	H	H		2	190.	191.
CH_3	H	H		2	192.	193.
CH_3	H	H		2	194.	195.
CH_3	H	H		2	196.	197.
CH_3	H		H	2	198.	199.
CH_3	H			2	200.	201.
i-Pr	H	H	i-Pr	2	202.	203.
i-Pr	H	H		2	204.	205.
i-Pr		H		2	206.	207.
SCH_3	H	H	H	2	208.	209.

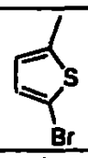
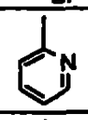
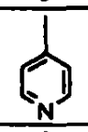
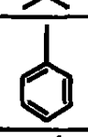
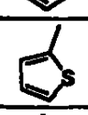
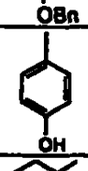
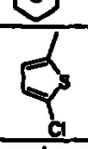
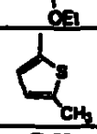
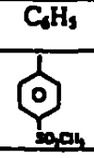
857
2890

C_2H_5	H	H	C_2H_5	2	210.	211.
C_2H_5	H	H	C_6H_5	2	212.	213.
CH_3	H	H		2	214.	215.
CH_3	H	H		2	216.	217.
CH_3	H	H		2	218.	219.
CH_3	H	H		2	220.	221.
CH_3	H	H		2	222.	223.
CH_3	H	H		2	224.	225.
CH_3	H	H		2	226.	227.
CH_3	H	H		2	228.	229.
CH_3	H	H		2	230.	231.
CH_3	H	H		2	232.	233.
CH_3	H	H		2	234.	235.
CH_3	H	H		2	236.	237.

858
294

CH_3	H	H		2	238.	239.
CH_3	H	H		2	240.	241.
CH_3	H	H		2	242.	243.
CH_3	H	H		2	244.	245.
CH_3	H	H		2	246.	247.
CH_3	H	H		2	248.	249.
CH_3	H	H		2	250.	251.
COPh	H	H	H	2	252.	253.
CH_3	H	H		2	254.	255.
CH_3	H	H		2	256.	257.
CH_3	H	H		2	258.	259.
CH_3	$COOCH_3$	H		2	260.	261.
CH_3	COOH	H		2	262.	263.
CH_3	H	H		2	264.	265.
CH_3	H	H		2	266.	267.
CH_3	H	H		3	268.	269.

859 292

CH_3	H	H		2	270.	271.
CH_3	H	H		2	272.	273.
CH_3	H	H		2	274.	275.
CH_3	H	H		2	276.	277.
CH_3	H	CH_3			278.	279.
CH_3	H	H		2	280.	281.
CH_3	H	H		2	282.	283.
CH_3	H	H		2	284.	285.
H	H	H		2	286.	287.
CH_3	H	H		2	288.	289.
CH_3	H	H		2	290.	291.
CH_3	H	H		2	292.	293.
CH_3	CH_3	H	C_6H_5	2	294.	295.
CH_3	H	H		2	296.	297.
H	H	H	H	2	298.	299.

860
243

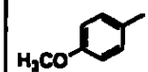
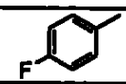
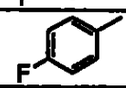
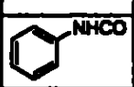
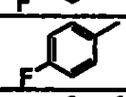
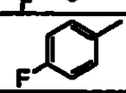
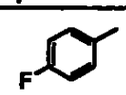
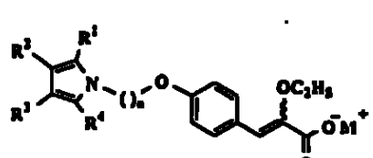
CH_3	H	H	CH_3	2	300.	301.
i-Pr		H	i-Pr	2	302.	303.
i-Pr	H	H		2	304.	305.
i-Pr	H	H		2	306.	307.
i-Pr	H			2	308.	309.
i-Pr				2	310.	311.
	-H	H		2	312.	313.
	-COOEt	H		2	314.	315.
i-Pr	H	H	CH_3	2	316.	317.

Tabla 20:

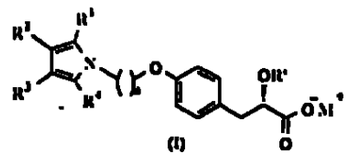


(I)

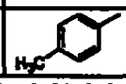
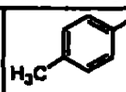
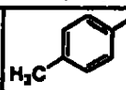
Sustituyentes sobre el anillo de pirrol en (I)				N	M	
					Na^+ salts Example no.	Ca^{++} salts Example no.
R^1	R^2	R^3	R^4			
CH_3	H	H		2 E-isomer	318.	319.
CH_3	H	H		2 Z-isomer	320.	321.

861
.299

Tabla 21:



(I)

Ex. No.	Sustituyentes sobre el anillo de pirrol				R'	M		
	R^1	R^2	R^3	R^4				
322.	CH_3	H	H		CH_3	Na	Mol. Wt. = 401	Producción = 100%
	^{1}H:2.37 (3H, s); 2.93 - 3.03 (2H, m); 3.37 (3H, s); 3.90 - 3.96 (3H, m); 4.28 (2H, t, J = 6.57 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.36 Hz); 6.61 (2H, d, J = 8.58 Hz); 7.08 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.26 - 7.41 (5H, m).							
323.	CH_3	H	H		CH_3	Ca	Mol. Wt. = 796	Producción = 44%
	^{1}H: 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz); 1.53 - 1.63 (4H, m); 2.37 (3H, s); 2.91(2H, d, J = 5.54 Hz); 3.20 - 3.48 (2H, m); 3.92 (6H, t, J = 6.59 Hz); 4.06 (2H, t, J = 6.67 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.61 Hz) 5.97 (1H, d, J = 3.33 Hz); 6.11 (1H, d, J = 3.40 Hz); 6.59 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.25 - 7.40 (5H, m).							
324.	CH_3	H	H		C_3H_7	Ca	Mol. Wt. = 852	Producción = 42%
	^{1}H: 0.77 (3H, t, J = 7.41 Hz); 1.47 - 1.49 (4H, m); 2.34 (3H, s); 2.60 - 2.63 (2H, s) 3.07 - 3.38 (2H, m); 3.90 (2H, t, J = 6.01 Hz); 4.31 (2H, t, J = 6.61 Hz) 5.87 (1H, d, J = 3.36 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.39 Hz); 6.58 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.52 Hz); 7.29 - 7.40 (5H, m).							

862
275

Los compuestos de la presente invención disminuyen los triglicéridos, el colesterol total, el LDL, el VLDL e incrementa el HDL y disminuye los niveles de suero glucosa. Esto se demostró en experimentos con animales in vivo.

A) Demostración de la eficacia in vivo de los compuestos:

i) Determinación de la actividad hPPARα□

Las construcciones de vectores de expresión quimérica que contiene las secuencias de producción del PPAR y las secuencias de aminoácidos de los dominios ligantes del ADN se fusionaron e insertaron dentro del vector básico PGL3. La expresión y la secuencia se verificaron a trvés de inmunoborrado y análisis de secuencia (analizador ABI DNA). Los vectores quiméricos que contienen las uniones de ligando así como también el dominio de unión ADN y un plásmido reportero que contiene el gen luciferaza manejado por el promotor SV40 se transfectaron en células CV-1 utilizando la transfectina (Gibco BRL, USA). El plásmido reportero de control también se trasfectó al monitor de eficiencia de transfección. Después de 48 horas de

863
296

transfección, el compuesto del ensayo se agregó en varias concentraciones y se incubo durante toda la noche. La actividad de las luciferazas se anlizó como una función del compuesto de capacidad unión/activación de la PPARα, mediante sistema de ensayo de luciferaza (promega, USA).

ii) Determinación de la actividad hPPARγ:

Unas construcciones de vectores de expresión quimérica que contienen las secuencias de translación del PPARγ y las secuencias de aminoácido de los dominios del ligando del ADN se insertaron dentro del vector básico PGL3. La expresión y la secuencia se verificaron a través de inmunoborrado y análisis de secuencia (analizador ABI ADN). Estos vectores quiméricos que contienen la unión de ligando así como el dominio de ligando de ADN y un plásmido reportero que contiene el gen de luciferaza manejado por el promotor SV40 se transfectaron en células CV-1 utilizando la transfectina (Gibco BRL, USA). El plásmido reportero de control también se transfectó al monitorear la eficiencia de transfección. Después de 48 horas de transfección, el compuesto del ensayo se agregó

en varias concentraciones y se incubo durante toda la noche. La actividad de las luciferazas se analizo como una función de la capacidad de unión/activación del compuesto de PPARα, mediante sistema de ensayo de luciferaza (promega, USA).

B) Demostración in vivo de la eficacia de los compuestos:

i) Actividad disminuida de Suero triglicérido y colesterol total en ratón albino suizo:

Ratones albinos machos(SAM) fueron criados en una casa de animales Zydus. Todos estos animales se mantuvieron bajo 12 horas de luz y un sitio de oscuridad a 25+-1°C. A los animales les fue dado comida estándar de laboratorio (NIN, Hyderabad, India) y agua ad libitum. Se utilizaron SAM con un rango de peso corporal de 20 - 30 g.

Los compuestos de las sales suministrados oralmente a los ratones albinos suizos a unas dosis de 0.001 a 50 mg/Kg/día durante 6 días. El compuesto se administro después de suspenderlo en 0,25% de CMC o disolverlo en agua, cuando el compuesto es soluble en agua. Los ratones de control fueron tratados con vehículo (0,25% de carboximetilcelulosa; dosis 10 ml/Kg).

865

Las muestras de sangre se recolectaron en el día 0 y en el estado de alimentación de una hora después de la administración de la droga en el día 6 del tratamiento. La sangre se recolectó en capilar no heparinizado y el suero se analizó para triglicéridos y colesterol total (Wieland, O. Methods of Enzymatic análisis. Bergemeyer, H., O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27). La medida del serum triglicérido y el colesterol total fue hecho utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India).

Fórmula para cálculo:

La reducción del porcentaje en triglicéridos/ colesterol total se calculó de acuerdo con la fórmula:

Porcentaje de reducción (%)=

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

OC= Valor del grupo de control en el día cero

OT= Valor del grupo tratado en el día cero

TC= Grupo de control día de ensayo

TT= Grupo tratado día de ensayo

866
279

Tabla 1:

Actividad disminución de triglicéridos en ratones albinos suizos

Ejemplo No	Dosis (mg/Kg/día)	% Triglicéridos disminución
76	3	26
287	3	54
257	3	55
231	3	57

ii) Actividad de disminución de colesterol en modelos de ratas hipercolesterolemicas.

A un grupo de ratas Sprague Dawley machos alimentadas en una casa de animal Zydus se mantuvieron bajo 12 horas de luz y un ciclo de oscuridad a 25 +- 1°C. Las ratas con un rango de peso de cuerpo de 100 -150 g se utilizaron para el experimento. Los animales se hicieron hipercolesterolemicos al alimentarlos con 1% de colesterol y 0,5% de colato de sodio mezclado con comida de laboratorio estándar (NIN; Hyderabad, India) y agua ad libitum durante 5 días. Los animales se mantuvieron con la misma dieta durante el experimento [Petit D., Bonnefis M. T:, Rey C and Infante R:, Effets of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein sintesis in normal and hyperlipidemic rats, Atherosclerosis, 74, 215-225 (1988)].

867 300

Los compuestos test se administraron oralmente a una dosis de 0,03 a 50 mg/ Kg/ día durante 4 días, luego de suspenderla en 0,25% de CMC o disolverla en agua cuando el compuesto es soluble en agua. El grupo de control se trato con vehiculo solo (0,25% de Carbometilcelulosa; dosis 10 ml/Kg).

Las muestras de sangre se recolectaron en estado alimentado el dia 0 y una hora después de la administración de la droga en el dia 6 del tratamiento. La sangre se recolecto en sinus retro-orbital a través de capilar no heparinizado y las muestras de suero fueron analizadas para triglicéridos y colesterol total utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). El LDL y HDL mediante kits comerciales (Point Scientific, USA). El LDL y el colesterol VLDL se calcularon de los datos obtenidos por el colesterol total, HDL y triglicéridos.

La reducción en el colesterol VLDL se calculó de acuerdo con la fórmula:

Colesterol VLDL en mg/dl= Colesterol total-Colesterol HDL-colesterol LDL

Tabla 2

Ejemplo No	Dosis (mg/Kg/día)	Reducción colesterol Total (%)
227	3	59
118	3	53
277	3	62

iii) Disminución de la actividad de serum glucosa en modelos de ratones db/db

Los ratones C_{57}BL/KsJ-db/db animales homocigotos son obesos, hiperglicémicos, hiperinsulimericos y resistentes a la insulina (J. Clin. Invest., 85, 962-967, 1990), mientras que los heterocigotos son magros y normoglicémicos. Los animales homocigotos representan muy cercanamente la diabetes humana tipo II cuando los niveles de azúcar en la sangre no son suficientemente controlados. De manera que este tipo de modelos se asemeja a la diabetes melitus humana tipo II, los compuestos de la invención fueron ensayados para su actividad antidiabética en este modelo.

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades decreciente de serum glucosa y triglicéridos.

869
322

Se utilizó en el experimento ratones C_{57}BL/KsJ-db/db macho con una de 8 a 14 semanas, que tenían un rango de peso corporal de 40 a 60 g, conseguidos en el Jackson laboratorio, USA.

Los compuestos ensayados se suspendieron en 0,25 % de carboximetilcelulosa o se disolvieron en agua cuando el compuesto es soluble en agua, y se administraron al grupo de ensayo que contenía 6 animales a una dosis de 0,001 mg a 50 mg/Kg a través de gavaje oral diariamente durante 6 días. El grupo de control recibió vehículo (dosis 10 ml/Kg). El es sexto día, una hora después de la dosis de droga, se recolecto sangre de sinus retro-orbital y se analiza el suero para glucosa y triglicéridos que fueron medidos utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Las actividades de crecimiento de serum glucosa y triglicéridos de los compuestos test se calcularon de acuerdo con la fórmula:

Actividad disminución de la Serum glucosa (%)=

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

OC= Valor del grupo de control en el día cero

OT= Valor del grupo tratado en el día cero

TC= Grupo de control día de ensayo

870
303

TT= Grupo tratado día de ensayo

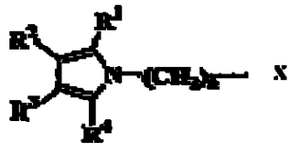
Ejemplo No	Dosis (mg/Kg/día)	Serum glucosa Reducción (%)	Plasma TG Reducción (%)
259	1	62	11
283	1	67	27

iv) Efectos de disminución del peso del cuerpo y triglicéridos/colesterol en el suero en hamsters Golden Syrian:

Los hamsters Golden Syrian machos se alimentaron con una dieta estándar mezclada con 1% de colesterol y 0,5% de colato de sodio durante 5 días. En el 6° día los compuestos del ensayo se administraron en dosis variantes de 1 mg a 10 mg/ Kg/ día como una suspensión CMC, y la misma dieta se mantuvo durante los siguientes 15 días. En el día 15° se recolectaron muestras de sangre en estado alimentado, una hora después de la administración de la droga de sinus retro-orbital y se analizo el suero para triglicéridos y colesterol utilizando kits comerciales (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). El peso del cuerpo se midió con respecto al grupo no tratado con dieta hipercolesterémica. Los compuestos de la presente invenciónreducen los triglicéridos, el colesteroly el peso del cuerpo en este modelo de animal.

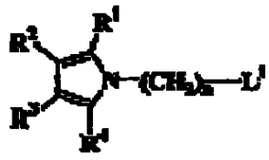
REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):



Donde uno o más grupos R^1, R^2, R^3, R^4, pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo lineal oramificado (C_1-C_{12}), alquenilo (C_1-C_{12}), lineal o ramificado, alquinilo (C_1- C_{12}), lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7), Cicloalquenilo (C_3-C_7), bicicloalquilo, bicicloalquelino alcoxi (C_1-C_{12}), alquenoxi (C_1-C_{12}), ciclo (C_3-C_7), alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C_1-C_{12}),alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil (C_1-C_{12}), alquilo, heteroar (C_1-C_{12}), alquilo, heteroariloxi, heteroar(C_1- C_{12}), alcoxi, heterocicloxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, amino mono-sustituido o di-sustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxilico y sus derivados tales como ésteres y amidas,hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil tio (C_1-C_{12}), tio (C_1-C_{12}), alquilo,ariltio,alcoxicarbonilamino (C_1-C_{12}), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquiguanidino, dialquilguanidino, hidrazino,alquil hidrazino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de los grupos sulfenilo y sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; n representa un entero que varia de 1 a 8; y X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, grupos P-toluenosulfonato, O, S o NR^9, donde R^9 representa hidrógeno, alquilo (C1-C12), o grupos arilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto tiene la fórmula (Ic):

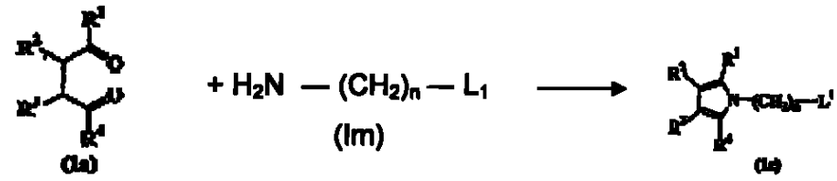


(Ic)

Donde uno o más grupos R^1, R^2, R^3, R^4, pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo lineal oramificado (C_1-C_{12}), alquenilo (C_1-C_{12}), lineal o ramificado, alquinilo (C_1- C_{12}), lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7), Cicloalquenilo (C_3-C_7), bicicloalquilo, bicicloalquelino alcoxi (C_1-C_{12}), alquenoxi (C_1-C_{12}), ciclo (C_3-C_7), alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C_1-C_{12}),alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil (C_1-C_{12}), alquilo, heteroar (C_1-C_{12}), alquilo, heteroariloxi, heteroar(C_1- C_{12}), alcoxi, heterocicloxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, amino mono-sustituido o di-sustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxilico y sus derivados tales como ésteres y amidas,hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil tio (C_1-C_{12}), tio (C_1-C_{12}), alquilo,ariltio,alcoxicarbonilamino (C_1-C_{12}), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquiguanidino, dialquilguanidino, hidrazino,alquil hidrazino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de los grupos sulfenilo y sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; n representa un entero que varia de 1 a 8; y L^1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos P-toluenosulfonato.

3. Un proceso para la preparación un compuesto de la fórmula (Ic) según se define en la reivindicación 1, que comprende

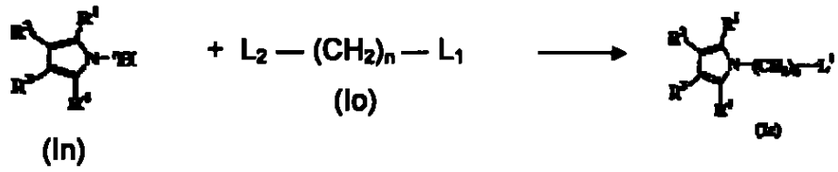
a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ia), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente en la reivindicación 1



(Ia) + $H_2N - (CH_2)_n - L_1$ (Im) ⟶ (Ie)

Con un compuesto de fórmula (Im) donde L^1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos p-toluenosulfonato, y todos los símbolos son como se definió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (Ic);

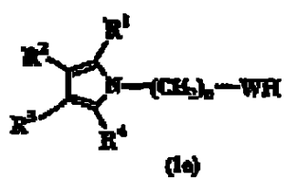
b. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (In), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(In) + $L_2 - (CH_2)_n - L_1$ (Io) ⟶ (Ie)

Con un compuesto de fórmula (Io) donde L_1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y grupos p-toluenosulfonato, y todos los símbolos son como se definió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (Ic).

4. Un compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto tiene la fórmula (Ie):

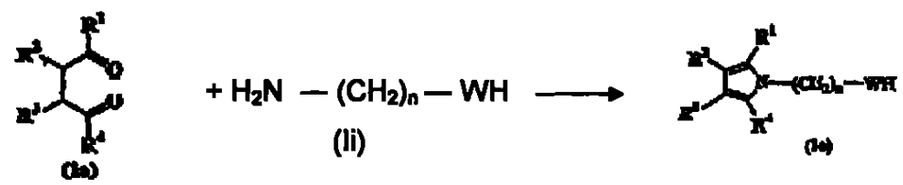


(Ie)

Donde uno o más grupos R^1, R^2, R^3, R^4, pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo lineal oramificado (C_1-C_{12}), alquenilo (C_1-C_{12}), lineal o ramificado, alquinilo (C_1- C_{12}), lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7), Cicloalquenilo (C_3-C_7), bicicloalquilo, bicicloalquelino alcoxi (C_1-C_{12}), alquenoxi (C_1-C_{12}), ciclo (C_3-C_7), alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C_1-C_{12}),alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil (C_1-C_{12}), alquilo, heteroar (C_1-C_{12}), alquilo, heteroariloxi, heteroar(C_1- C_{12}), alcoxi, heterocicloxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, amino mono-sustituido o di-sustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxilico y sus derivados tales como ésteres y amidas,hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil tio (C_1-C_{12}), tio (C_1-C_{12}), alquilo,ariltio,alcoxicarbonilamino (C_1-C_{12}), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquiguanidino, dialquilguanidino, hidrazino,alquil hidrazino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de los grupos sulfenilo y sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; n representa un entero que varia de 1 a 8; W representa O, S o NR^9, donde R^9 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), o grupos arilo.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ie) según se define en la reivindicación 3, que comprende

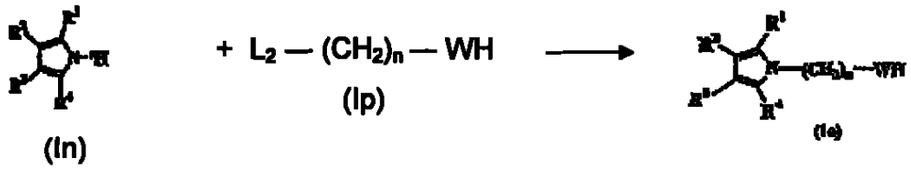
a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ia), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



Con un compuesto de fórmula (Ii) donde todos los símbolos son como se

definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (Ie)

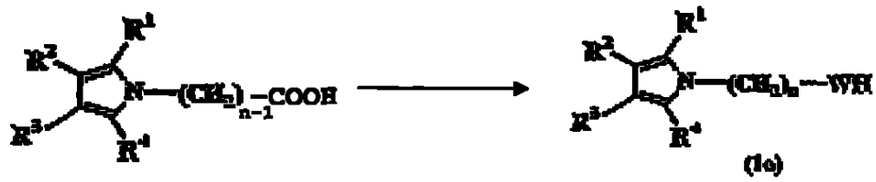
b. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (In), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(In) + $L_2 - (CH_2)_n - WH$ (Ip) → (Iq)

Con un compuesto de fórmula (1p) donde todos los símbolos son como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (Ie); y

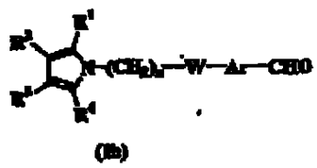
c. Reducir el compuesto de fórmula general (Iq), donde R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definió anteriormente



(1q) → (1e)

para dar compuesto a la fórmula (1e) donde W es O.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto tiene la fórmula (Ih):



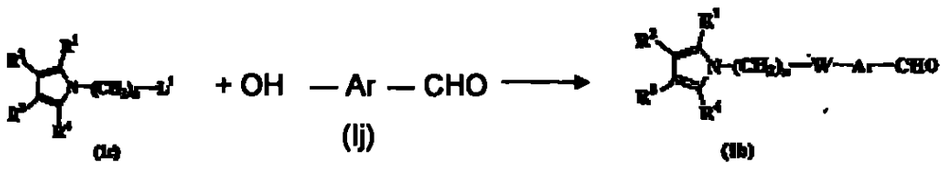
(Ih)

Donde uno o más grupos R1, R2, R3, R4, pueden ser iguales o diferentes, y representan hidrógeno, halógeno, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, hidroxi, tio, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados de alquilo lineal

oramificado (C1-C12), alquenilo (C1-C12), lineal o ramificado, alquinilo (C1-C12), lineal o ramificado, cicloalquilo (C3-C7), Cicloalquenilo (C3-C7), bicicloalquilo, bicicloalquelino alcoxi (C1-C12), alquenoxi (C1-C12), ciclo (C3-C7), alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, ar(C1-C12) ,alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclil (C1-C12), alquilo, heteroar (C1-C12), alquilo, heteroariloxi, heteroar(C1- C12), alcoxi, heterocicloxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, amino mono-sustituido o di-sustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxilico y sus derivados tales como ésteres y amidas,hidroxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono-sustituido o di-sustituido, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquil tio (C1-C12), tio (C1-C12), alquilo,ariltio,alcoxicarbonilamino , (C1-C12), ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquiguanidino, dialquilguanidino, hidrazino,alquil hidrazino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de los grupos sulfenilo y sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; n representa un entero que varia de 1 a 8; W representa O, S o NR^9, donde R^9 representa hidrógeno, alquilo (C1-C12), o grupos arilo; Ar representa un grupo aromático sustituido o no sustituido divalente simple o fusionado, heteroaromático o heterocíclico.

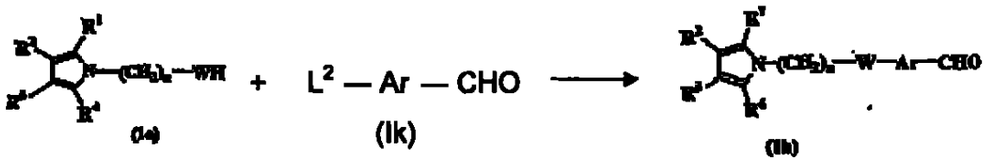
7. Un proceso para la preparación del compuesto de intermediario de la fórmula (Ih) según se define en la reivindicación 21, que comprende:

a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (Ic) como se describió en la reivindicación 17,



Con un compuesto de fórmula general (Ij), donde Ar es como se definió anteriormente;

b. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1e) como se describió en la reivindicación 19,



Con un compuesto de fórmula (Ik), donde L2 es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, broma o yodo y Ar es como se definió anteriormente.