

DERIVADOS DE PIRROL COMO INHIBIDORES DE ACC

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen
5 actividad inhibidora de ACC. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) es la enzima limitante de la velocidad
10 en las síntesis nuevas de ácidos grasos (Strable MS y Ntambi JM. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45:199-214) y en la translocación de ácidos grasos a la mitocondria para la β -oxidación (Schreurs M y col. *Obes Rev.* 2010;11:380-8). ACC es también importante para la prolongación de ácidos grasos incluyendo ácidos grasos esenciales (Kim CW y col. *Cell Metab.* 2017;26:394-406). ACC
15 cataliza la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA a malonil-CoA (Barber MC y col. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Mar;1733:1-28). En los mamíferos, la actividad de ACC se produce mediante 2 isoenzimas, en concreto ACC1 (también conocida como ACC α) y ACC2 (también conocida como ACC β) codificadas por 2 genes diferentes (*Acc1* y *Acc2* respectivamente)
20 (Barber MC y col. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Mar;1733:1-28). ACC1 está situada en el citosol y está implicada en la síntesis y la prolongación de ácidos grasos. ACC2 está situada en la cara citosólica de la membrana mitocondrial externa y está implicada en la inhibición de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), que es la enzima crucial para el transporte de ácidos grasos de
25 cadena larga a la mitocondria para la β -oxidación (Tong L. *Cell Mol Life Sci.*

2013;70:863-91). La actividad de ambas ACC1 y ACC2 en mamíferos está estimulada por citrato, inhibida por acil-CoA saturada de cadena larga, e inactivadas por fosforilación, en especial mediante proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) (Brownsey
5 RW y col. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:223-7). La actividad de ACC también es importante para la supervivencia de diversos organismos, algunos de ellos relacionados con patologías humanas tales como bacterias, virus y parásitos (Tong L. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:863-91). En varios tipos de células inmunes, incluyendo linfocitos T y macrófagos se requiere la actividad de ACC para la
10 diferenciación, supervivencia y producción de citoquinas tales como IL-17 (Buck M. y col. *Cell*. 2017;169:570-86). El papel crucial de las enzimas ACC en diversos procedimientos fisio(pato)lógicos las hacen dianas farmacéuticas atractivas para enfermedades relacionadas con alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, enfermedades dermatológicas tales como acné o
15 psoriasis, diabetes, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cáncer, aterosclerosis, inflamación, autoinmunidad, infección, e infestación, entre otras (Luo D. y col. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012;7:168-84). De hecho, varias enfermedades dermatológicas están relacionadas con la actividad de ACC, por ejemplo el acné se caracteriza por un aumento en la producción de
20 sebo (Pappas A. y col. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:157-61; Williams H y col. *Lancet*. 2012;379 :361-72) y tanto los linfocitos T como la IL-17 aumentan en el acné y las lesiones psoriáticas (Agak G. y col. *J. Invest. Dermatol*. 2014;134:366-73; Greb J. y col. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-17). En el acné, la sobreactivación de las glándulas sebáceas que conduce al aumento en la
25 producción de sebo es un rasgo bien conocido de esta enfermedad. El sebo se

forma principalmente a partir de lípidos tales como triglicéridos (TAG), ácidos grasos libres, ésteres de cera, escualeno, colesterol y ésteres de colesterol. El sebo humano se forma principalmente a partir de lípidos obtenidos a partir de ácidos grasos tales como TAG y ésteres de cera (Pappas A. *5 Dermatoendocrinol.* 2009;1:72-6) y se ha mostrado en seres humanos que la mayoría del sebo se produce a partir de síntesis nueva de ácidos grasos, procedimiento que depende de la actividad de ACC (Esler W. P y col. WO2015/036892). Tanto los linfocitos T como la IL-17 aumentan en las lesiones de acné y las células Th17 dependen de la síntesis de ácidos grasos
10 mediada por ACC para varias funciones tales como la actividad del gen maestro ROR γ t de Th17 y la producción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-17 (Stokinger B. y Omenetti S. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:535-44). Los tratamientos actuales del acné se pueden clasificar entre tópicos y sistémicos. Las terapias tópicas incluyen retinoides tales como adapaleno,
15 tretinoína y tazaroteno, peróxido de benzoílo (BPO) y antibióticos. BPO y retinoides inducen irritación de la piel que puede comprometer tanto la adhesión como la eficacia del tratamiento. Los antibióticos tópicos tienen una eficacia limitada y están asociados a resistencia a antibióticos. Los tratamientos sistémicos más eficaces son isotretinoína oral y antibióticos orales (Savage L. y
20 Layton A. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;13:563-80). El tratamiento oral de isotretinoína está asociado a efectos secundarios graves que incluyen teratogénesis y alteración de los lípidos en sangre, entre otros (Layton A. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162-9) y los antibióticos orales pueden inducir resistencia a antibióticos. Las evidencias genéticas y farmacológicas muestran
25 que los inhibidores de ACC son útiles para reducir la producción de sebo y

bloquear la expresión de IL-17. Sin embargo, aún no se ha aprobado ningún inhibidor de ACC para indicaciones dermatológicas y en la actualidad el único inhibidor de ACC en desarrollo para una indicación dermatológica (Olumacostat Glasaretil para acné) ha mostrado una baja potencia para inhibir la producción de sebo por parte de los sebocitos y una mala actividad en un modelo *in vivo* de actividad glandular sebácea (Hunt D. y col. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1415-23).

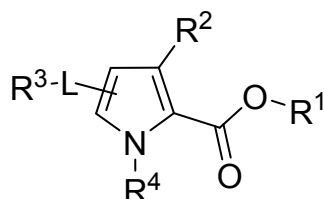
En vista de las numerosas afecciones que se contempla que se benefician de un tratamiento que implique la modulación de la ruta de ACC o de la AC carboxilasa es claramente evidente que los nuevos compuestos que modulen las rutas de ACC y el uso de estos compuestos proporcionarían beneficios terapéuticos considerables a una gran diversidad de pacientes.

En el presente documento se proporcionan nuevos derivados de pirrol para su uso en el tratamiento de afecciones en las que el establecimiento como diana de la ruta de APC o la inhibición de la AC carboxilasa pueden ser terapéuticamente útiles.

Los presentes inventores han descubierto que ciertos derivados de pirrol son nuevos y potentes inhibidores de ACC y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

SUMARIO DE LA INVENCION

De ese modo la presente invención se refiere a nuevos compuestos que poseen actividad inhibidora de ACC. Por lo tanto se proporciona un derivado de pirrol, derivado de pirrol que es un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un *N*-óxido, o un tautómero, o un estereoisómero, o un derivado marcado isotópicamente del mismo:



Fórmula (I)

en la que:

- 5 • R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo haloalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un -(CH₂)₀₋₃- (grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₇), un -(CH₂)₀₋₃-(grupo arilo C₆₋₁₄ monocíclico o bicíclico), un -(CH₂)₀₋₃-(grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O

10 y S), un -(CH₂)₀₋₃-(grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros monocíclico o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S), un grupo -(CH₂)₀₋₄-[(CH₂)₁₋₃-O]₁₋₅-R^a, un grupo -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ y un grupo -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a,

15 en el que los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo oxo;
- 20 • R² se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;
- R³ representa un grupo alquilo C₉₋₂₀ lineal o ramificado,

en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo

hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado y un grupo hidroxialquilo C_{1-4} lineal o ramificado;

- R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- 5 • R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un -O-(grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado), un -O-(CH_2)₀₋₃-(grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7}), un -O-(CH_2)₀₋₃-(grupo arilo C_{6-14} monocíclico o bicíclico), un grupo -(CH_2)₀₋₃C(O)OR^a y un grupo -O-[(CH_2)₁₋₃-O]₁₋₅-R^a;
- 10 en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo hidroxilo y un grupo amino;
- R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; en
- 15 los que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y grupo hidroxilo; y
- L representa un enlace directo, un grupo -(CH_2)₀₋₄-O-, un grupo -(CH_2)₀₋₄-S-, un grupo -(CH_2)₀₋₄-NR^a-, un grupo -C(O)NR^a-, un grupo -NR^aC(O)- o
- 20 un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R² representa un átomo de hidrógeno, L representa un grupo -(CH_2)₀₋₄-O- o un grupo -C(O)NR^a-.

La invención también proporciona los procedimientos sintéticos y los compuestos intermedios que se describen en el presente documento, que son útiles para la preparación de dichos derivados de pirrol.

25 La invención también se refiere a un derivado de pirrol de la invención

como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los derivados de pirrol de la invención y un diluyente o vehículo
5 farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a los derivados de pirrol de la invención que se describen en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en la que la afección
10 patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular, en la que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea,
15 dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné
20 común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

La invención también se refiere al uso de los derivados de pirrol de la invención que se describen en el presente documento, en la preparación de un
25 medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad

susceptible de mejora mediante la inhibición de Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en la que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular, en la que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en la que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular en la que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa,

psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas,
 5 psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) los derivados de pirrol de la invención que se describen en el presente documento; y (ii) una o más sustancias activas adicionales.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Cuando se describen los derivados de pirrol, las composiciones, las combinaciones y los procedimientos de la invención, los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

15 Como se usa en el presente documento la expresión alquilo C₁₋₁₀ abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-
 20 etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, iso-hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Tal radical alquilo está por lo general sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento la expresión alquilo C₁₋₄ abarca
 25 radicales sin sustituir o sustituidos, lineales o ramificados que tienen de 1 a 4

átomos de carbono. De forma análoga, la expresión alquilo C_{1-3} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y la expresión alquilo C_{1-2} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 2 átomos de carbono. De forma análoga, la expresión alquilo C_{2-4} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de C_{1-4} alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo. Tal radical alquilo está por lo general sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique de otro modo, el alquilo C_{1-4} está por lo general sin sustituir.

Como se usa en el presente documento la expresión alquilo C_{9-20} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 9 a 20 átomos de carbono. De forma análoga, la expresión alquilo C_{10-17} abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 10 a 17 átomos de carbono. Algunos ejemplos del alquilo C_{9-20} incluyen los radicales nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, 3,3-dimetilundecilo, 2,2-dimetildodecilo y 2,2-dimetiltridecilo. Tal radical alquilo está por lo general sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión haloalquilo C_{1-4} es un grupo alquilo lineal o ramificado, que está sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2 o 3 átomos de halógeno. De forma análoga, la expresión haloalquilo C_{1-3} es un grupo alquilo lineal o ramificado, que está sustituido con uno o más, preferentemente 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CCl_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 y CH_2CHF_2 .

Como se usa en el presente documento, la expresión hidroxialquilo C_{1-10} abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. De forma análoga, la expresión hidroxialquilo C_{2-10} abarca
5 radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo y la expresión hidroxialquilo C_{3-9} abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 3 a 9 átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Algunos
10 ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, hidroxihexilo, hidroxioctilo, hidroxinonilo, hidroxidecilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1,3-dihidroxipropan-2-ilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión hidroxialquilo C_{1-4} abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de
15 carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Algunos ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi C_1-C_6 (o alquiloxi) abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen
20 cada uno porciones alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de radicales alcoxi C_1-C_6 incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi C_1-C_3 (o alquiloxi) abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados que tienen
25 cada uno porciones alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos de

radicales alcoxi C₁-C₃ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi y *i*-propoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico abarca radicales carbocíclicos monocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₇ monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Tal radical cicloalquilo C₃₋₇ está por lo general sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical arilo C₆₋₁₄ monocíclico o bicíclico abarca por lo general un radical arilo monocíclico o bicíclico C₆₋₁₄, más preferentemente C₆₋₁₀ tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Fenilo es preferente. Tal radical arilo C₆₋₁₄ está por lo general sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical heterociclilo de 4 a 7 miembros abarca por lo general un sistema de anillos C₄₋₇ carbocíclico saturado o insaturado, no aromático, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono, preferentemente 1 o 2 de los átomos de carbono, se reemplazan con un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Algunos ejemplos de radicales heterociclilo de 4 a 7 miembros incluyen oxetanilo, azetidino, piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 1,3-dioxol-2-ona, tetrahidrofuranilo, 3-azatetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-azatianilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 1,3-dioxol-4-ilo o 1,3-dioxolilo. Tal radical heterociclilo está por lo general sin sustituir o sustituido con

1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, la expresión radical heterociclilo de 5 a 6 miembros abarca por lo general un sistema de anillos carbocíclico C₅₋₆ saturado o insaturado, no aromático, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono, preferentemente 1 o 2 de los átomos de carbono, se reemplazan con un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Algunos ejemplos de radicales heterociclilo de 5 a 6 miembros incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 1,3-dioxol-2-ona, tetrahidrofuranilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-azatianilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 1,3-dioxol-4-ilo o 1,3-dioxolilo. Como se usa en el presente documento, la expresión radical heteroarilo de 5 a 14 miembros monocíclico o bicíclico abarca por lo general un sistema de anillos de 5 a 14 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, preferentemente S y N. Un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser un anillo individual o dos anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Algunos ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidinilo, benzo[*b*]tienilo, tieno[2,3-*d*] pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo, piridopirimidinilo, pirimidopiridazinilo, pirazinopirimidinilo, imidazotriazinilo, piridotriazinilo y triazolopirimidinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es por lo general un átomo de flúor, cloro o bromo. El término halo, cuando se usa como prefijo, tiene el mismo significado.

Como se usa en el presente documento, la expresión grupo carbonilo se refiere a un resto -C(O)- [es decir, un resto divalente que comprende un átomo de carbono unido a un átomo de oxígeno a través de un doble enlace].

Como se usa en el presente documento, la expresión grupo oxo se refiere a un resto =O [es decir, un átomo de oxígeno sustituyente conectado a otro átomo a través de un doble enlace].

Como se usa en el presente documento, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "sin sustituir o sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar sin sustituir o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, mediante lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos sin sustituir se reemplazan con átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoméricamente pura, en forma de mezclas racémicas y en forma de mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El ámbito de la invención, como se describe y reivindica,

abarca las formas racémicas de los compuestos así como los enantiómeros y diastereómeros individuales, y las mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor
5 ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido
10 tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diaestereoisómeros se puede convertir en el correspondiente enantiómero puro por medios bien conocidos por el experto en la materia. Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden
15 obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de 0 a un 50 % de isopropanol, por lo general de un 2 a un 20 %, y de 0 a un 5 % de una alquilamina, por lo general un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato
20 proporciona la mezcla enriquecida. Los grupos de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de Ernest L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una
25 cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un

paciente con necesidad de tratamiento.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

- 5 (a) prevenir que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
- (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo
- 10 de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La expresión "afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de ACC" incluye todas las patologías y afecciones reconocidas en la actualidad, o que se descubrirán en el futuro, que están

15 asociadas a un aumento de la actividad de ACC. Tales patologías incluyen, pero no se limitan a, enfermedades dermatológicas, enfermedades inflamatorias o mediadas por autoinmunidad y trastornos del metabolismo/función endocrina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal

20 farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

25 Como se usa en el presente documento, un *N*-óxido se forma a partir de

las aminas básicas terciarias o las iminas presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

Los derivados de pirrol de la invención pueden existir en forma tanto sin solvatar como solvatada. El término solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable. El término hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Algunos ejemplos de formas de solvato incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o las mezclas de los mismos.

La invención también incluye derivados de pirrol de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Los compuestos marcados isotópicamente preferentes incluyen derivados deuterados de los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión derivado deuterado abarca los compuestos de la invención en los que una posición particular de al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con deuterio. El

deuterio (D o ^2H) es un isótopo estable de hidrógeno que está presente con una abundancia natural de un 0,015 % molar.

Los derivados de pirrol de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Como se usa en la presente invención, el término tautómero significa dos o más formas o isómeros de un compuesto orgánico que se podrían interconvertir fácilmente entre sí a través de una reacción química habitual denominada tautomerización. Esta reacción da como resultado habitualmente la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañada por un intercambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente. El concepto de tautomerizaciones se denomina tautomería. Debido a la interconversión rápida, generalmente se considera que los tautómeros son el mismo compuesto químico. En las soluciones en las que es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, disolvente y pH.

También están dentro del ámbito de la invención los profármacos de los derivados de pirrol que se describen en el presente documento. De ese modo, ciertos derivados de los derivados de pirrol de la presente invención, derivados que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a o sobre el cuerpo se pueden convertir en compuestos

de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional del uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden producir, por ejemplo, mediante el reemplazo de funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

En el caso de derivados de pirrol que sean sólidos, los expertos en la materia entenderán que los compuestos y las sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o en forma amorfa, todo lo cual se pretende que esté dentro del ámbito de la presente invención.

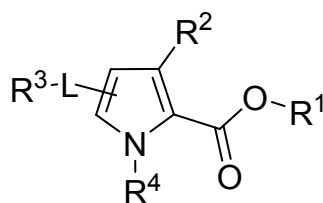
Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener más de un resto R_a . Cuando un compuesto contiene más de un resto R_a , cada resto R_a puede ser igual o diferente.

El compuesto de Fórmula (I) contiene un resto divalente -L-, en el que L es como se define en el presente documento. Cuando L representa un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-S-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-NR_a-$, un grupo $-C(O)NR_a-$, un grupo $-NR_aC(O)-$, el resto L puede estar situado (a) de un modo tal que el enlace en el lado a mano izquierda del resto L sea al resto R^3 , y el enlace en el lado a mano derecha del resto L sea al anillo de pirrol central, o (b) de un modo tal que el enlace en el lado a mano derecha del resto L sea al resto R^3 , y el

enlace en el lado a mano izquierda del resto L sea al anillo de pirrol central, siendo generalmente preferente la orientación (a). Por ejemplo, en el caso de que L represente un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, el grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$ puede estar situado (a) de un modo tal que la porción $-(CH_2)_{0-4}$ esté unida a R^3 y la porción O- esté unida al anillo de pirrol central, o (b) de un modo tal que la porción $-(CH_2)_{0-4}$ esté unida al anillo de pirrol central y la porción $-O-$ esté unida a R^3 .

Cuando R^3 representa un grupo alquilo C_{9-20} lineal o ramificado, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado y un grupo hidroxialquilo C_{1-4} lineal o ramificado, es preferente que el número total de átomos de carbono en el resto R^3 siga siendo 9-20.

Preferentemente, se proporciona un derivado de pirrol, derivado de pirrol que es un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un *N*-óxido, o un tautómero, o un estereoisómero, o un derivado marcado isotópicamente del mismo:



Fórmula (I)

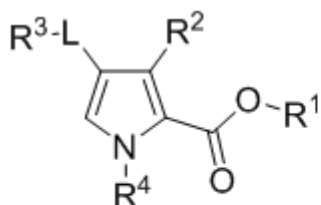
en la que:

- R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo haloalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un $-(CH_2)_{0-3}-$ (grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7}), un $-(CH_2)_{0-3}-$ (grupo arilo C_{6-14} monocíclico o bicíclico), un $-(CH_2)_{0-3}-$ (grupo heterociclilo de 4 a 7

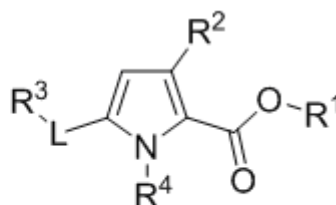
- miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S), un $-(CH_2)_{0-3}$ -(grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros monocíclico o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S), un grupo $-(CH_2)_{0-4}-[(CH_2)_{1-3}-O]_{1-5}-R^a$, un grupo $-(CR^aR^b)_{1-3}-OC(O)-R^5$ y
- 5 un grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)NR^5R^a$,
- en el que los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo oxo;
- 10 • R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^3 representa un grupo alquilo C_{9-20} lineal o ramificado,
- en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo
- 15 hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado y un grupo hidroxialquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno,
- 20 un grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un $-O$ -(grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado), un $-O-(CH_2)_{0-3}$ -(grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7}), un $-O-(CH_2)_{0-3}$ -(grupo arilo C_{6-14} monocíclico o bicíclico), un grupo $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^a$ y un grupo $-O-[(CH_2)_{1-3}-O]_{1-5}-R^a$;
- en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más
- 25 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo

hidroxilo y un grupo amino;

- 5 • R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; en los que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; y
- 10 • L representa un enlace directo, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-S-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-N-$, un grupo $-C(O)NR^a-$, un grupo $-NR^aC(O)-$ o un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$ o un grupo $-C(O)NR^a-$, y preferentemente en la que (a) L representa un enlace directo, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-S-$, un grupo $-C(O)NR^a-$, un grupo $-NR^aC(O)-$ o un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$ o un grupo $-C(O)NR^a-$, o (b) L representa un enlace directo, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-S-$, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-NR^a-$, un grupo $-C(O)NR^a-$, un grupo $-NR^aC(O)-$ o un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$ o un grupo $-C(O)NR^a-$.
- 20 Por lo general, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia) o un compuesto de Fórmula (Ib),

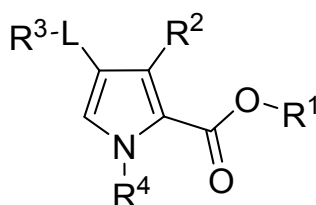


Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib)

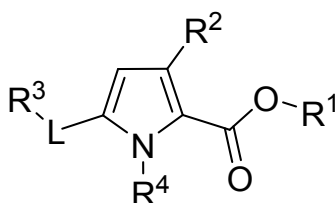
Preferentemente, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia).



Fórmula (Ia)

5

También es preferente que el compuesto de Fórmula (I) sea un compuesto de Fórmula (Ib).



Fórmula (Ib)

- 10 Por lo general, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo haloalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C₂₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo ciclohexilo, un grupo -CH₂-fenilo, un -(CH₂)₁₋₂-(grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S),
- 15 un grupo -(CH₂CH₂O)₁₋₄-R^a, un grupo -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ y un grupo -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a, en la que los grupos ciclohexilo, fenilo y heterociclilo están sin

sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo oxo.

Preferentemente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_{1-3} lineal o ramificado, un grupo
 5 hidroxialquilo C_{3-9} lineal o ramificado, un $-(CH_2)_{1-2}$ -(grupo heterociclilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N y O), un grupo $-(CH_2CH_2O)_2-R^a$, un grupo $-(CR^aR^b)-OC(O)-R^5$ y un grupo $-(CH_2)-C(O)NR^5R^a$, en la que el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-4} lineal o
 10 ramificado y un grupo oxo.

Más preferentemente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo $-CH_2CF_3$, un grupo $-(CH_2)_9-OH$, un grupo $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, un grupo $-CH(CH_2OH)_2$, un grupo $-(CH_2)_2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)$, un grupo $-(CH_2)-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo)$, un grupo $-$
 15 $(CH_2CH_2O)_2-R^a$, un grupo $-(CR^aH)_{1-3}-OC(O)-R^5$ y un grupo $-CH_2-C(O)NR^5R^a$.

Por lo general, R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo metilo o un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, R^2 representa un átomo de halógeno.

Más preferentemente, R^2 representa un átomo de flúor o cloro.

20 También es preferente que R^2 represente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Por lo general, R^3 representa un grupo alquilo C_{9-20} lineal o ramificado, en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un
 25 grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado.

Preferentemente, R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado.

Más preferentemente, R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado.

Incluso más preferentemente, R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etoxi.

También es preferente que R^3 represente un grupo alquilo C_{9-17} lineal o ramificado, en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado.

Por lo general, R^4 representa un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.

Preferentemente, R^4 representa un átomo de hidrógeno.

Por lo general, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un -O- (grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado), un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O- CH_2 -fenilo, un grupo $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ y un grupo $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$.

Preferentemente, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un -O-

(grupo alquilo C_{2-4} lineal o ramificado), un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O-CH₂-fenilo, un grupo $-(CH_2)-C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ y un grupo $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$. Más preferentemente, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo -O-CH(CH₃)₂, un grupo -O-C(CH₃)₃, un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O-CH₂-fenilo, un grupo $-CH_2-C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ y un grupo $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$.

Por lo general, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

Preferentemente, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Más preferentemente, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.

Incluso más preferentemente, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-2} lineal o ramificado.

También es preferente que R^a represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} lineal o ramificado; en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Por lo general, R^b se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado.

Preferentemente, R^b representa un átomo de hidrógeno.

Por lo general, L representa un enlace directo, un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$, o un grupo $-(CH_2)_{0-4}-S-$, caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de

hidrógeno, L representa un $-(CH_2)_{0-4}-O-$.

Preferentemente, L representa un enlace directo, $-O-$ o $-S-$, caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa $-O-$.

- 5 Más preferentemente, L representa un enlace directo o un grupo $-(CH_2)_{0-4}-O-$.

Incluso más preferentemente, L representa un enlace directo o un grupo $-(CH_2)_{0-1}-O-$.

Aún más preferentemente, L representa un enlace directo u $-O-$.

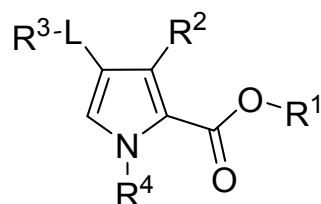
- 10 Es particularmente preferente que L represente un enlace directo.

También es particularmente preferente que L represente $-O-$.

En una realización preferente particular, en el compuesto de fórmula (I)

- R^2 representa un átomo de halógeno, preferentemente R^2 representa un átomo de flúor o cloro;
- 15 • R^3 representa un grupo alquilo C_{9-20} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado; y
- 20 • L representa un enlace directo u $-O-$.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (Ia),



Fórmula (Ia)

en la que:

- 5 • R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo haloalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C_{2-10} lineal o ramificado, un grupo ciclohexilo, un grupo $-CH_2$ -fenilo, un $-(CH_2)_{1-2}$ -(grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S), un grupo $-(CH_2CH_2O)_{1-4}-R^a$, un grupo $-(CR^aR^b)_{1-3}-OC(O)-R^5$ y un grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)NR^5R^a$,
- 10 en el que los grupos ciclohexilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo oxo;
- 15 • R^2 representa un átomo de halógeno;
- 15 • R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado;
- 20 • R^4 representa un átomo de hidrógeno;
- 20 • R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un $-O$ -(grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado), un grupo $-O$ -ciclohexilo, un grupo $-O-CH_2$ -fenilo, un grupo $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ y un grupo $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$;
- 25 • R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin

sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo;

- R^b representa un átomo de hidrógeno; y
- L representa un enlace directo u -O-.

5 En una realización preferente, en el compuesto de fórmula (Ia),

- R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_{1-3} lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C_{3-9} lineal o ramificado, un $-(CH_2)_{1-2}$ -(grupo heterociclilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N y O), un grupo -
10 $(CH_2CH_2O)_2-R^a$, un grupo $-(CR^aR^b)-OC(O)-R^5$ y un grupo $-(CH_2)-C(O)NR^5R^a$,

en el que el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo oxo;

- 15 • R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado;

- 20 • R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un -O-(grupo alquilo C_{2-4} lineal o ramificado), un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O- CH_2 -fenilo, un grupo $-(CH_2)-C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ y un grupo -O- $CH_2CH_2CH_2O-R^a$;

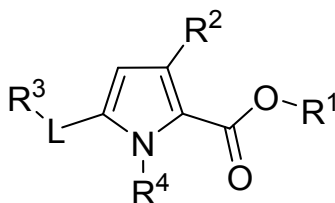
- 25 • R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; en el que el grupo alquilo está sin

sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y grupo hidroxilo.

En una realización a más preferente, en el compuesto de fórmula (Ia),

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -CH₂CF₃, un grupo -(CH₂)₉-OH, un grupo -CH₂CH(OH)CH₂OH, un grupo -CH(CH₂OH)₂, un grupo -(CH₂)₂-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo), un grupo -(CH₂)-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo), un grupo -(CH₂CH₂O)₂-R^a, un grupo -(CR^aH)₁₋₃-OC(O)-R⁵ y un grupo -CH₂-C(O)NR⁵R^a,
- R³ representa un grupo alquilo C₁₀₋₁₇ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etoxi;
- R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo -O-CH(CH₃)₂, un grupo -O-C(CH₃)₃, un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O-CH₂-fenilo, un grupo -CH₂-C(O)OR^a, un grupo -O-(CH₂CH₂O)₁₋₂-R^a y un grupo -O-CH₂CH₂CH₂O-R^a;
- R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₂ lineal o ramificado.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (Ib),



Fórmula (Ib)

en la que:

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno,

- un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo haloalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C_{2-10} lineal o ramificado, un grupo ciclohexilo, un grupo $-CH_2$ -fenilo, un $-(CH_2)_{1-2}$ -(grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S), un grupo $-(CH_2CH_2O)_{1-4}-R^a$, un grupo $-(CR^aR^b)_{1-3}-OC(O)-R^5$ y un grupo $-(CH_2)_{1-3}-C(O)NR^5R^a$,
- en el que los grupos ciclohexilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo oxo;
- R^2 representa un átomo de halógeno;
 - R^3 representa un grupo alquilo C_{10-17} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado;
 - R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 - R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en un $-O$ -(grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado), un grupo $-O$ -ciclohexilo, un grupo $-O-CH_2$ -fenilo, un grupo $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, un grupo $-O-(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ y un grupo $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$;
 - R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo;
 - R^b representa un átomo de hidrógeno; y

- L representa un enlace directo u -O-.

En una realización preferente, en el compuesto de fórmula (Ib),

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo C₃₋₉ lineal o ramificado, un -(CH₂)₁₋₂-(grupo heterociclilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N y O), un grupo -(CH₂CH₂O)₂-R^a, un grupo -(CR^aR^b)-OC(O)-R⁵ y un grupo -(CH₂)-C(O)NR⁵R^a,
 5 en el que el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo oxo;
- R² representa un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R³ representa un grupo alquilo C₁₀₋₁₇ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₃ lineal o ramificado;
 15
- R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en un -O-(grupo alquilo C₂₋₄ lineal o ramificado), un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O-CH₂-fenilo, un grupo -(CH₂)-C(O)OR^a, un grupo -O-(CH₂CH₂O)₁₋₂-R^a y un grupo -O-CH₂CH₂CH₂O-R^a;
 20
- R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

25 En una realización más preferente, en el compuesto de fórmula (Ib),

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo -CH₂CF₃, un grupo -(CH₂)₉-OH, un grupo -CH₂CH(OH)CH₂OH, un grupo -CH(CH₂OH)₂, un grupo -(CH₂)₂-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo), un grupo -(CH₂)-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo), un grupo -(CH₂CH₂O)₂-R^a, un grupo -(CR^aH)₁₋₃-OC(O)-R⁵ y un grupo -CH₂-C(O)NR⁵R^a,
 - R³ representa un grupo alquilo C₁₀₋₁₇ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etoxi;
 - R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo -O-CH(CH₃)₂, un grupo -O-C(CH₃)₃, un grupo -O-ciclohexilo, un grupo -O-CH₂-fenilo, un grupo -CH₂-C(O)OR^a, un grupo -O-(CH₂CH₂O)₁₋₂-R^a y un grupo -O-CH₂CH₂CH₂O-R^a;
 - R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₂ lineal o ramificado.
- En una realización, en el compuesto de fórmula (I),
- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo -CH₂CF₃, un grupo -(CH₂)₂₋₉-OH, un -CH₂-CH(OH)-CH₂-OH, un grupo -CH(CH₂OH)₂, un grupo ciclohexilo, un grupo -(CH₂)₂-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo), un grupo -(CH₂)₂-(2-oxopirrolidin-1-ilo), un grupo -(CH₂)-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo), un grupo -CH₂-fenilo, un grupo -(CH₂CH₂O)₂₋₄-R^a, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)OCH(CH₃)₂, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)OC(CH₃)₃, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂)₈CH₃, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)O-ciclohexilo, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)O-CH₂-fenilo, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂CH₂O)₁₋₂-R^a, un grupo -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂)₃OH, un

grupo $-(CH_2)_2-OC(O)C(NH_2)-CH(CH_3)_2$ y un grupo $-CH_2-C(O)N(CH_3)CH_2CO_2R^a$;

- R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo $-CN$;
- 5 • R^3 representa un grupo alquilo C_{9-18} lineal, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado;
- R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- 10 • R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- L representa un enlace directo, $-O-$, $-S-$ o un grupo carbonilo; caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa un $-O-$.
- 15

En una realización, en el compuesto de fórmula (I),

- R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo $-CH_2CF_3$, un grupo $-(CH_2)_{2-9}-OH$, un $-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$, un grupo $-CH(CH_2OH)_2$, un grupo ciclohexilo, un grupo $-(CH_2)_2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)$, un grupo $-(CH_2)_2-(2-oxopirrolidin-1-ilo)$, un grupo $-(CH_2)-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo)$, un grupo $-CH_2-fenilo$, un grupo $-(CH_2CH_2O)_{2-3}-R^a$, un grupo $-CH(CH_3)-OC(O)OCH(CH_3)_2$, un grupo $-CH(CH_3)-OC(O)OC(CH_3)_3$, un grupo $-CH(CH_3)-OC(O)O(CH_2)_8CH_3$, un grupo $-CH(CH_3)-OC(O)O-ciclohexilo$, un grupo $-CH(CH_3)-OC(O)O-CH_2-fenilo$, un grupo $-CH(CH_3)-$
- 20
- 25

$\text{OC(O)O(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_{1-2}\text{-R}^a$, un grupo $-\text{CH(CH}_3\text{)-OC(O)O(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$, un grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{-OC(O)C(NH}_2\text{)-CH(CH}_3\text{)}_2$ y un grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$;

- 5 • R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo;
- R^3 representa un grupo alquilo C_{9-17} lineal, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, y un grupo alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado;
- 10 • R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^a se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- L representa un enlace directo, -O- o -S-; caracterizado porque cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno, L representa un -O-.
- 15

En una realización particular, es preferente que,

- R^3 represente un grupo alquilo C_{9-17} lineal, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un grupo metilo, y un grupo etoxi;
- 20 • R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; preferentemente R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo *i*-propilo y un grupo *n*-butilo.

25 En una realización particular, es preferente que el compuesto de fórmula

(I) esté representado por la Fórmula (Ia).

En una realización particular, es preferente que el compuesto de fórmula (I) esté representado por la Fórmula (Ib).

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 5 Ácido 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
- 10 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo
- 15 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((L-valil)oxi)etilo
- 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo
- Ácido 4-decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- 20 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
- 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo
- 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo
- 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo
- 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-
- 25 ilo

- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
 Ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de isopropilo
 5 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de ciclohexilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo
 10 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-
 2-oxoetilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo
 15 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 3-hidroxipropilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-hidroxibutilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 5-hidroxipentilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 6-hidroxihexilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 7-hidroxiheptilo
 20 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 8-hidroxiocetilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1,3-dihidroxipropan-2-ilo
 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-(2-(2-
 25 hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo

- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((noniloxi)carbonil)oxi)etilo
- 5 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((benciloxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-hidroxi)propoxi)carbonil)oxi)etilo
- 10 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo
- Ácido 3-fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 15 Ácido 5-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-decil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo
- 20 3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo
- Ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 25 Ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- Ácido 3-cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-bromo-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 1-butil-3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 5 Ácido 3-fluoro-1-isopropil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-(deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-(dodeciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 10 Ácido 3-fluoro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-(dodeciltio)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(noniloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(deciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 15 Ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
- 20 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-hidroxipropoxi)carbonil)oxi)etilo
- 25 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-

il)metilo

Ácido 3-cloro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-cloro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxílico

5 Ácido 4-(12-etoxidodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-(2,2-difluorotridecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-(3,3-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-((2,2-dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

10 Ácido 4-((2,2-difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-((2,2-difluoroundecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-cloro-4-((2-fluorotetradecil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-cloro-4-((9-etoxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-metil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

15 Ácido 4-(2,2-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-

20 metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

25 3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

- 3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo
- 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
- 5 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo
- 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo
- 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo
- 10 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
- Ácido 3-fluoro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 15 Ácido 3-fluoro-5-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-(2,2-dimetildodecil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 20 Ácido 3-cloro-5-(3,3-difluorododecil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-ciano-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-dodecil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-5-(14-fluorotetradecil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un *N*-óxido, o un

tautómero, o un estereoisómero, o un derivado marcado isotópicamente del mismo.

Son de interés particular los compuestos:

Ácido 4-decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

5 Ácido 3-fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((Isopropoxycarbonil)oxi)etilo

10 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo

15 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

20 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1,3-dihidroxipropan-2-ilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etilo

25 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((benciloxi)carbonil)oxi)etilo

- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-hidroxipropoxi)carbonil)oxi)etilo
- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo
- 5 Ácido 3-fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 5-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- 10 Ácido 3-cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- 15 Ácido 3-cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-(deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 4-(dodeciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-fluoro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 20 Ácido 3-fluoro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(deciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- Ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo
- 25 3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-

tetraoxatridecan-2-ilo

Ácido 3-cloro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-cloro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-(12-etoxidodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

5 Ácido 3-fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-(3,3-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-((2,2-dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-((2,2-difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 4-(2,2-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

10 3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-

15 tetraoxatridecan-2-ilo

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Ácido 3-fluoro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico

20 Ácido 3-fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-5-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-5-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-5-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

25 Ácido 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Ácido 3-fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un *N*-óxido, o un tautómero, o un estereoisómero, o un derivado marcado isotópicamente del mismo.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los procedimientos y procedimientos que se describen en el presente documento, o usando procedimientos y procedimientos similares. Se ha de entender que cuando se dan condiciones de procedimiento habituales o preferentes (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de procedimiento a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones se pueden terminar por el experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los compuestos de partida están disponibles en el mercado se pueden obtener siguiendo los procedimientos sintéticos convencionales ya conocidos en la técnica.

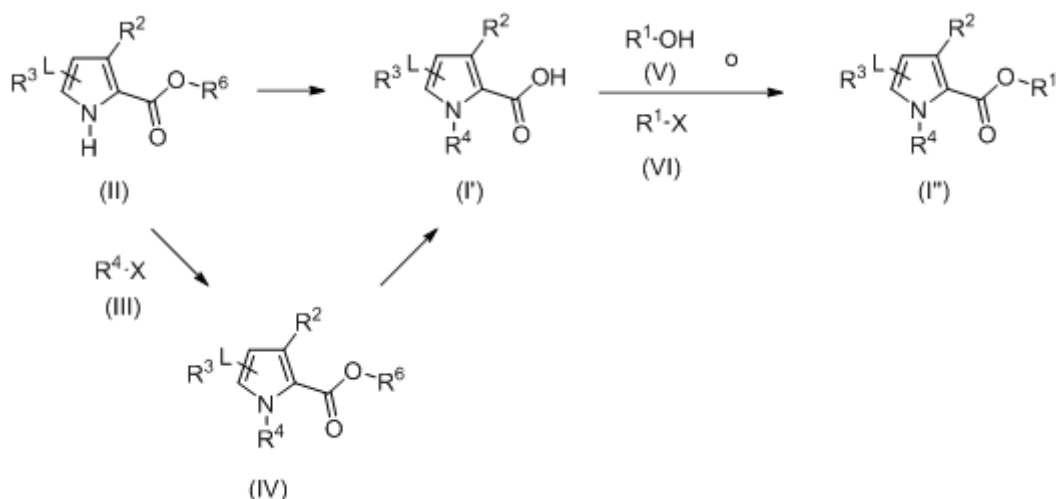
Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su

introducción y retirada en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

Los procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos.

Los procedimientos sintéticos específicos no cubiertos por los Esquemas 1-8 se describen con detalle en la sección experimental.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I') y (I''), subconjuntos de la fórmula general (I), en la que R¹-R⁴ y L son como se definen en las reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 1:



15

Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (I''), un subconjunto de la fórmula general (I), en la que R¹ es distinto de un átomo de hidrógeno, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general (I'), un subconjunto de la

fórmula general (I), en la que R¹ es un átomo de hidrógeno, por reacción con los alcoholes de fórmula (V) en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina o trietilamina y un reactivo de acoplamiento tal como cloruro de 3-((etilimino)metilenamino)-*N,N*-dimetilpropan-1-aminio (EDCI-HCl) o
5 diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I'') también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I') siguiendo un enfoque sintético diferente. La reacción de los compuestos de fórmula (I') con un reactivo de cloración adecuado tal como cloruro de oxalilo en presencia de una
10 cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente da lugar a los cloruros de ácido intermedios que se pueden tratar con los alcoholes de fórmula general (V) sin la presencia de una base o en presencia de una base tal como trietilamina, sin el uso de un disolvente o en un disolvente tal como cloruro de metileno a
15 temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de fórmula (I''). Como alternativa, los compuestos de fórmula (I'') también se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula (I') con los derivados halogenados de fórmula (VI), en la que X representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato potásico o
20 trietilamina, en un disolvente tal como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.

En un caso particular, los compuestos de fórmula (I''), en la que el resto en R¹ contiene un resto alcohol o diol funcionalizado con un grupo protector
25 adecuado tal como bencilo (Bn) o acetal de bencilideno, se pueden desproteger

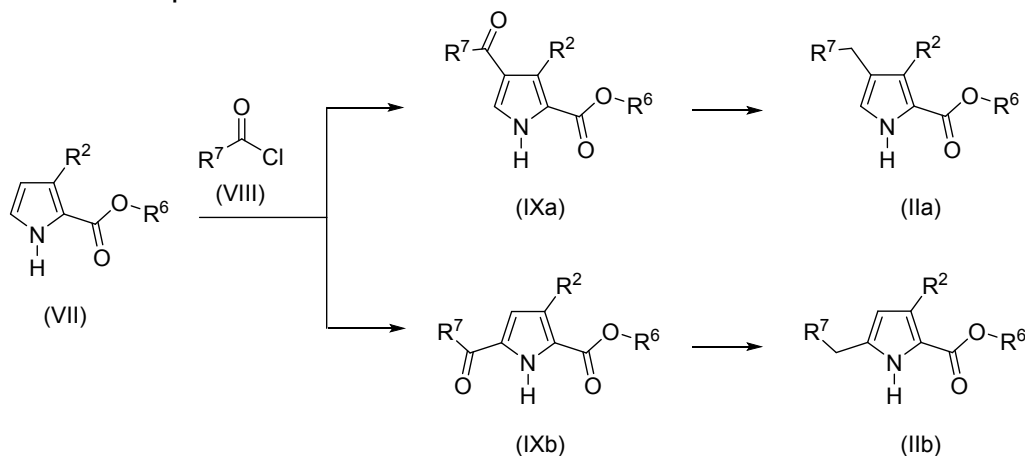
en el resto alcohol o diol en condiciones convencionales (*Greene's Protective Grupos in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540).

En otro caso particular, los compuestos de fórmula (I''), en la que el resto en R¹ contiene un resto amina funcionalizado con un grupo protector apropiado
5 tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC), se pueden desproteger en el resto amina en condiciones convencionales (*Greene's Protective Grupos in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540).

Los compuestos de fórmula (I'), un subconjunto de la fórmula (I), en la que R¹ es un átomo de hidrógeno, se pueden obtener a partir de los
10 compuestos de fórmulas (II) y (IV). Los compuestos de fórmulas (II) y (IV), en las que R⁶ representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo, se pueden tratar con una base adecuada tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano, con o sin presencia de agua como codisolvente, a
15 temperaturas que varían de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, para formar los compuestos de fórmula (I'). Los ésteres de fórmula (IV), en la que R⁴ es un grupo alquilo C₁₋₄, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) por tratamiento con una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido de la
20 adición de un derivado halogenado de fórmula (III), en la que X representa un átomo de halógeno, tal como 1-yodobutano o 2-yodopropano, a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente.

En un caso particular, los compuestos de fórmulas generales (IIa) y (IIb), un subconjunto de la fórmula general (II), en la que L es un enlace directo, R⁷
25 representa un grupo alquilo C₈₋₁₉ lineal o ramificado que puede estar sustituido

con uno o más átomos de halógeno y R^2 es como se define en las reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 2:



5

Esquema 2

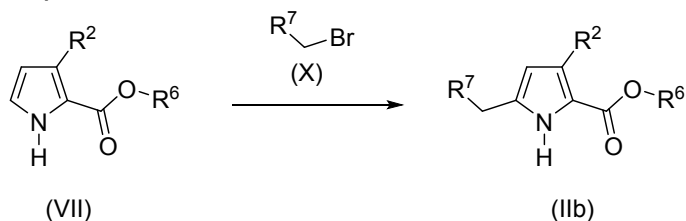
Los pirroles de fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar con los cloruros de ácido de fórmula (VIII) en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc(II), cloruro de aluminio(III), cloruro de estaño(IV) o dietileterato de trifluoruro de boro, en un disolvente tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o benceno, a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente, para formar las cetonas de fórmulas (IXa) y (IXb). La proporción entre regioisómeros (IXa) y (IXb) puede variar dependiendo del ácido de Lewis y las condiciones de reacción usadas. La reducción de las cetonas de fórmulas (IXa) y (IXb) por tratamiento con trietilsilano y ácido trifluoroacético, con o sin el

10 uso de un ácido de Lewis tal como dietileterato de trifluoruro de boro, a temperatura ambiente, proporciona los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) respectivamente.

15

En otro caso particular, los compuestos de fórmula (IIb), en la que R^2 es un átomo de flúor o cloro o un grupo ciano, también se pueden obtener como

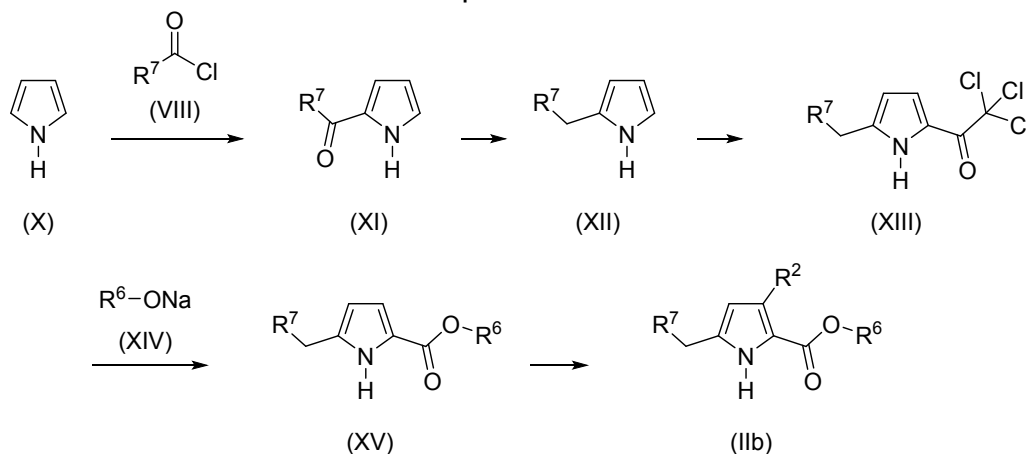
se ilustra en el Esquema 3:



Esquema 3

La reacción de los pirroles de fórmula (VII) con los derivados bromados de fórmula (X) en presencia de norborneno, un catalizador de paladio tal como diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) y una base tal como hidrogenofosfato potásico, en un disolvente tal como *N,N*-dimetilacetamida, a temperaturas que varían de 60 °C a la temperatura de reflujo, proporciona los compuestos de fórmula (IIb).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIb), en la que R^2 es un átomo de cloro, también se pueden preparar mediante una ruta sintética alternativa como se ilustra en el Esquema 4:

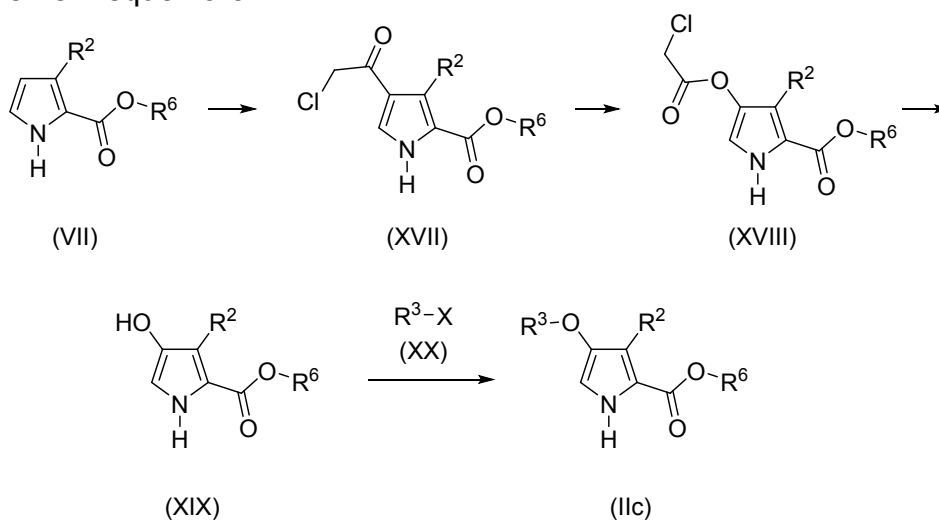


Esquema 4

La reacción del pirrol (XI) con los cloruros de ácido de fórmula (VIII) en presencia de cinc en un disolvente tal como tolueno a temperatura ambiente proporciona las cetonas de fórmula (XII). El tratamiento de las moléculas de

fórmula (XII) con hidrato de hidrazina en presencia de una base tal como hidróxido potásico en un disolvente tal como dietilenglicol a 200 °C da lugar a los compuestos de fórmula (XIII), que se pueden convertir en las triclorocetonas de fórmula (XIV) por reacción con cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo en presencia
 5 de una base tal como 2,6-lutidina, en un disolvente tal como 1,4-dioxano a 85 °C. La reacción de las triclorocetonas de fórmula (XIV) con los alcóxidos de sodio de fórmula (XV) tales como metóxido sódico o etóxido sódico en un disolvente tal como metanol o etanol a temperatura ambiente, proporciona los ésteres de fórmula (XVI) que se pueden convertir en los compuestos de
 10 fórmula (IIb), en la que R² es un átomo de cloro, por reacción con un agente de cloración, tal como *N*-clorosuccinimida, en un disolvente tal como cloroformo a 40 °C.

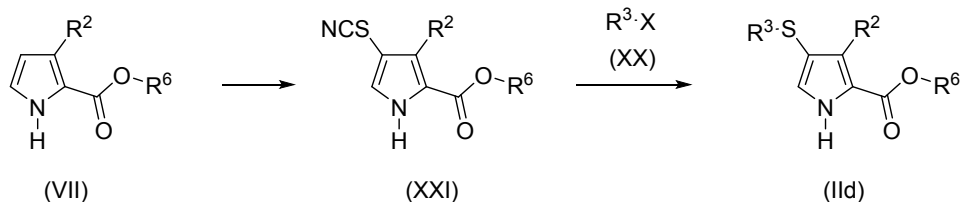
En un caso particular, los compuestos de fórmula general (IIc), en la que L es un átomo de oxígeno y R² y R³ son como se definen en las
 15 reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 5:



Esquema 5

La reacción de los pirroles de fórmula (VII) con cloruro de 2-cloroacetilo en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio(III), en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente, proporciona las clorocetonas de fórmula (XVII) que se pueden convertir en los ésteres de 2-cloroacetilo de fórmula (XVIII) por tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en presencia de hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente. El tratamiento de los ésteres de fórmula (XVIII) con una base adecuada tal como carbonato potásico en una mezcla de metanol y agua como disolventes a temperatura ambiente, proporciona los compuestos de fórmula (XIX). La O-alkilación selectiva de los compuestos de fórmula (XIX) se puede conseguir por reacción con los derivados halogenados de fórmula (XX), en la que X es un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a 100 °C para producir los compuestos de fórmula general (IIc).

En otro caso particular, los compuestos de fórmula (IId), en la que L es un átomo de azufre y R² y R³ son como se definen en las reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 6:

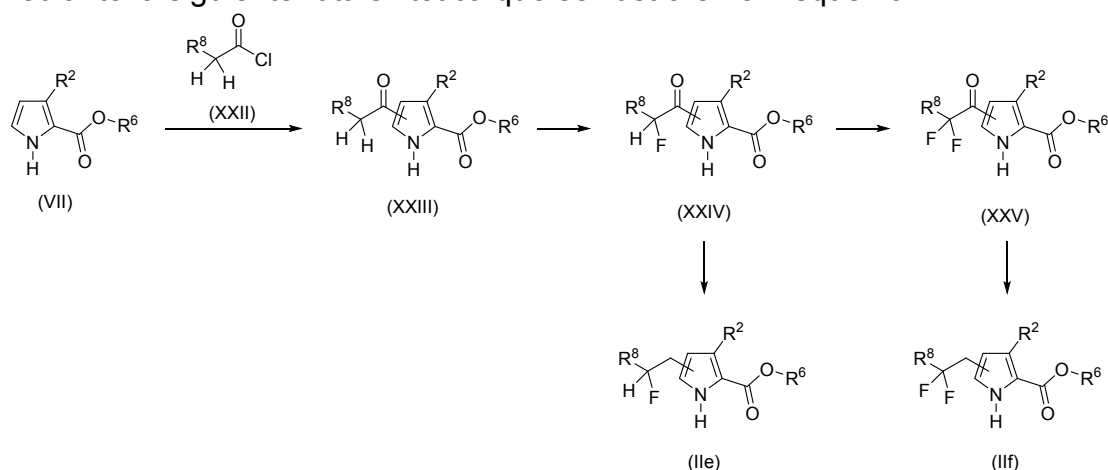


Esquema 6

Los pirroles de fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar con una mezcla de tiocianato potásico y bromo en un disolvente tal como metanol a

temperaturas que varían de -78 °C a la temperatura ambiente, para dar lugar a los tiocianatos de fórmula (XXI). Los tioéteres de fórmula (IId) se pueden preparar a partir de los tiocianatos de fórmula (XXI) por reacción con los derivados halogenados de fórmula (XX), en la que X es un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como hidróxido sódico en una mezcla de *tert*-butanol y agua como disolventes a 60 °C.

En otro caso particular más, los compuestos de fórmulas (Ile) y (IIf), en la que L es un enlace directo y R⁸ representa un grupo alquilo C₇₋₁₈ lineal o ramificado y R² es como se define en las reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 7:

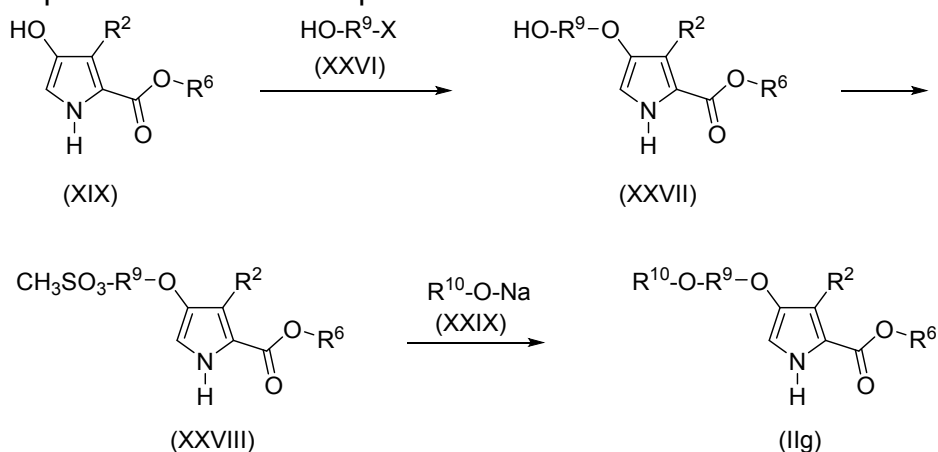


Esquema 7

Los pirroles de fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar con los cloruros de ácido de fórmula (XXII) en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio(III), en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura ambiente para producir las cetonas de fórmula (XXIII). El tratamiento de las cetonas de fórmula (XXIII) con una base adecuada tal como diisopropilamida de litio (LDA) en un disolvente tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de *N*-fluorobencenosulfonimida a

temperaturas que varían de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura ambiente, da lugar a los compuestos fluorados de fórmula (XXIV). Los reactivos y las condiciones de reacción que se usan en la etapa sintética previa también se pueden usar para convertir los compuestos fluorados de fórmula (XXIV) en los derivados difluorados de fórmula (XXV). La reacción de las cetonas de fórmulas (XXIV) y (XXV) con trietilsilano y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente proporciona compuestos de fórmulas (IIe) y (IIf).

En otro caso particular más, los compuestos de fórmula (IIg), en la que R^9 y R^{10} representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y R^2 es como se define en las reivindicaciones, se pueden preparar mediante la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 8:



Esquema 8

La O-alquilación selectiva de los compuestos de fórmula (XIX) se puede conseguir por reacción con los haloalcoholes de fórmula (XXVI), en la que X es un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir los compuestos de fórmula general (XXVII). Los alcoholes de fórmula (XXVII) se pueden convertir en los metanosulfonatos de fórmula (XXVIII) por reacción con

cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como piridina a 0 °C. Los metanosulfonatos de fórmula (XXVIII) se pueden hacer reaccionar con los alcóxidos de sodio de fórmula (XXIX) en un disolvente tal como metanol o etanol a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura de reflujo para formar los compuestos de fórmula (IIg).

EJEMPLOS

Las síntesis de los compuestos de la invención se ilustran mediante los Ejemplos (1 a 132) incluyendo los compuestos intermedios (1 a 64) que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.

10 General

Los reactivos, materiales de partida, y disolventes se adquirieron en proveedores comerciales y se usaron según se recibieron. En la sección experimental se hace referencia a los compuestos intermedios comerciales por su nombre IUPAC. Éter se refiere a dietil éter, a menos que se indique de otro modo. La concentración o evaporación se refieren a evaporación al vacío usando un evaporador rotatorio Büchi.

Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema de disolventes indicado. Las purificaciones en fase inversa se llevaron a cabo en un sistema de purificación automatizado Biotage Isolera® equipado con una columna C18 y usando un gradiente, a menos que se indique de otro modo, de agua-acetonitrilo/MeOH (1:1) (formiato amónico al 0,1 % v/v en ambas fases) de un 0 % a un 100 % de acetonitrilo/MeOH (1:1) en 40 volúmenes de columna. Las condiciones “tampón de ácido fórmico” se refieren al uso de ácido fórmico al 0,1 % v/v en ambas fases. Las fracciones apropiadas se recogieron y

los disolventes se evaporaron a presión reducida y/o se liofilizaron.

Las purificaciones en fase inversa también se llevaron a cabo en un sistema de purificación automatizado Biotage SP1® equipado con una columna C18 y usando un gradiente, a menos que se indique de otro modo, de agua-acetonitrilo/MeOH (1:1) (formiato amónico al 0,1 % v/v en ambas fases) de un 0 % a un 100 % de acetonitrilo/MeOH (1:1) en 80 volúmenes de columna. Las condiciones “tampón de ácido fórmico” se refieren al uso de ácido fórmico al 0,1 % v/v en ambas fases. Las fracciones apropiadas se recogieron y se liofilizaron.

La cromatografía de gases se llevó a cabo usando un cromatógrafo de gases Thermo Trace Ultra, acoplado a un detector de masas DSQ. Las inyecciones se llevaron a cabo en un inyector de ranura/sin ranura y la columna capilar fue una HP-1MS. Los espectros de masas se obtuvieron por ionización de impacto electrónico a 70 eV.

La HPLC-MS preparativa se llevó a cabo en un instrumento Waters equipado con un inyector/colector 2767, una bomba de gradiente binario 2525, un detector 2996 PDA, una bomba 515 como bomba de preparación y un detector de espectrómetro de masas ZQ4000 o en un Agilent Serie 1200 acoplado a un detector de espectrómetro de masas Agilent 6120. Ambos sistemas se equiparon con una columna Symmetry Prep C18 (19 x 300 mm, 7 µm) o una columna XBridge Prep C18 (19 x 100 mm, 5 µm). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoniaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,5 ml), amoniaco (0,125 ml) y agua (1000 ml) (A), y los gradientes específicos usados se especifican en cada caso particular. El caudal fue de 20 ml/min.

Las separaciones cromatográficas por UPLC se obtuvieron usando un sistema de UPLC Waters Acquity acoplado a un detector de espectrómetro de masas SQD. El sistema se equipó con una columna ACQUITY UPLC BEH C-18 (2,1 x 50 mm, 1,7 mm). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B) y ácido fórmico (0,5 ml), amoníaco (0,125 ml) y agua (1000 ml) (A). Se usó un gradiente entre un 0 y un 95 % de B. El tiempo de procedimiento fue de 3 o 6 minutos. El volumen de inyección fue de 0,5 microlitros. Los cromatogramas se procesaron a 210 nM o 254 nM. Los espectros de masas de los cromatogramas se adquirieron usando ionización por electronebulización positiva y negativa.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se registraron en un equipo Varian Mercury plus operando a una frecuencia de 400 MHz o un equipo Varian VRMNS operando a 600 MHz y equipado con una sonda fría para los espectros de ^1H . Las muestras se disolvieron en el disolvente deuterado especificado. Se usó tetrametilsilano como referencia.

Los procedimientos sintéticos convencionales se describen la primera vez que se usan. Se hace referencia a los compuestos sintetizados con procedimientos similares solo mediante sus materiales de partida, sin los detalles experimentales completos. En estos casos, se permiten ligeras modificaciones en los procedimientos experimentales generales usados. Se hace referencia a las transformaciones sintéticas específicas ya descritas en la bibliografía solo mediante su referencia bibliográfica. También se describen completamente otros procedimientos específicos.

Abreviaturas:

25 ACN Acetonitrilo

	a	Ancho
	CDCl_3	Cloroformo deuterado
	CD_3OD	Metanol deuterado
	Celite®	Tierra de diatomeas
5	d	Doblete
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano, cloruro de metileno
	dd	Doblete de dobletes
10	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
15	EDC·HCl	Cloruro de 3-((etilimino)metilenamino)- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1-aminio
	EtOAc	Acetato de etilo
	h	Hora
	sept	Septuplete
20	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	m	Multiplete
	mCPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
	min	Minutos
	MS	Espectrometría de masas
25	NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida

RMN	Resonancia magnética nuclear
c	Cuadruplete
s	Singlete
t	Triplete
5 td	Triple doblete
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

COMPUESTO INTERMEDIO 1

10 **4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de de metilo**

a) 4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución enfriada (0 °C) de cloruro de aluminio(III) (2398 mg, 17,98 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (1,49 ml, 18,78 mmol) y una solución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 4,0 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C se añadió solución salina saturada, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (681 mg, 85 %).

MS (m/z): 202, 204 [M + 1, M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,85 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,17-7,32 (m, 1H), 7,80 -7,95 (m, 1H).

25 **b) 4-(2-Cloroacetoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

A una suspensión de 4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1a, 681 mg, 3,38 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron hidrogenofosfato sódico (1966 mg, 13,85 mmol) y mCPBA (1915 mg, 7,77 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

5 Se añadió agua y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (441 mg, 59 %).

10 MS (m/z): 218, 220 [M + 1, M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 3,86 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,77 (dd, J = 2 y 1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 3 y 1 Hz, 1H).

c) 4-Hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(2-cloroacetoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1b, 441 mg, 2,02 mmol) en metanol (7 ml) se añadieron agua (1 ml) y carbonato potásico (420 mg, 3,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente orgánico se evaporó, se añadió una cantidad adicional de agua y el pH se ajustó a 5-6 mediante la adición de solución 1 M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se
20 extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (233 mg, 81 %).

MS (m/z): 142 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 3,83 (s, 4H), 6,50 (dd, J = 2 y 1 Hz, 1H), 6,59

(dd, J = 3 y 1 Hz, 1H).

d) 4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1c, 1950 mg, 13,82 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron carbonato potásico (3820 mg, 27,6 mmol) y 1-bromododecano (3,38 ml, 13,82 mmol) y la
5 mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó mediante la adición de solución 1 M de ácido clorhídrico antes de repartirse entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con EtOAc (x 2). Las fases
10 orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) y cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico) para producir el compuesto del título
15 (1450 mg, 34 %).

MS (m/z): 310 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,74-1,01 (m, 3H), 1,15-1,51 (m, 18H), 1,66-1,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,43-6,61 (m, 2H).

COMPUESTO INTERMEDIO 2

20 N-(2-cloroacetil)-N-metilglicinato de etilo

A una solución enfriada (0 °C) de metilglicinato de etilo (2,0 g, 17,07 mmol) y TEA (9,52 ml, 68,2 mmol) en DCM (40 ml) se añadió cuidadosamente cloruro de cloroacetilo (1,63 ml, 20,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. La mezcla
25 de reacción se repartió a continuación entre solución 1 M de ácido clorhídrico y

DCM. La fase acuosa se separó y se lavó con DCM (x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (2490 mg, 60 %) que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

5 MS (m/z): 194, 196 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,28 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7 Hz, 2H).

COMPUESTO INTERMEDIO 3

4-Decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

10 **a) Cloruro de decanoílo**

A una solución enfriada (0 °C) de ácido decanoico (275 mg, 1,59 mmol) en DCM (8 ml) se añadieron gota a gota cloruro de oxalilo (0,56 ml, 6,39 mmol) y DMF (3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en
15 forma de un aceite de color amarillo (315 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

b) 4-Decanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de cloruro de decanoílo (Compuesto intermedio 3a, 291 mg, 1,53 mmol) en DCM (4 ml) en atmósfera de argón a 0 °C se añadió en
20 porciones cloruro de aluminio(III) (373 mg, 2,8 mmol) seguido de una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 1,27 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución 1 N de ácido clorhídrico (1 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica
25 se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (89 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): 312 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,48-1,13 (m, 15H), 1,68 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

c) 4-Decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 4-decanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
 10 (Compuesto intermedio 3b, 84 mg, 0,27 mmol) en TFA (2 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (0,09 ml, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el TFA y el residuo se repartió entre DCM y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (x 2)
 15 y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (45 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 298 [M + 1]⁺.

20 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,92-0,84 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 17H), 1,53 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,33 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,59-6,53 (m, 1H), 8,37 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 4

3-Fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

25 a) Cloruro de undecanoílo

Obtenido en forma de un aceite (100 %) a partir de ácido undecanoico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3a.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,94 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 15,0$ Hz, 15H),
5 1,71 (dt, $J = 15$ y 7 Hz, 3H), 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

b) 3-Fluoro-4-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (59 %) a partir de cloruro de undecanoílo (Compuesto intermedio 4a) y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b
10 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 326 [$M + 1$] $^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,22-1,45 (m, 17H), 1,68
(quint, $J = 7$ Hz, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 4,38 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J =$
15 4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H).

c) 3-Fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (71 %) a partir de 3-fluoro-4-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 4b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del
20 producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 312 [$M + 1$] $^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3) 0,81-0,93 (m, 3H), 1,27 (d, $J = 14$ Hz, 16H),
1,36 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,49-1,56 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 2H), 4,33 (c, $J = 7$ Hz,
2H), 6,54 (dd, $J = 4,6$ y 3,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H).

25 COMPUESTO INTERMEDIO 5

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 4-Dodecanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (40 %) a partir de cloruro de dodecanoílo y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,17-1,45 (m, 19H), 1,68 (quint, J = 7,3 Hz, 2H), 2,69-2,82 (m, 2H), 4,38 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H).

b) 4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (62 %) a partir de 4-dodecanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 5a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z) 326 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,84-0,95 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,49-1,55 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 2H), 4,33 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 8,37 (s, 1H).

20 COMPUESTO INTERMEDIO 6

Carbonato de 1-cloroetilo y (2-metoxietilo)

A una solución enfriada (0 °C) de carbonocloridato de 1-cloroetilo (250 mg, 1,75 mmol) y 2-metoxietan-1-ol (121 mg, 1,59 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota piridina (141 µl, 1,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó

con DCM y se lavó con una solución 1 N de ácido clorhídrico, agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (250 mg, 86 %) en forma de un aceite transparente que

5 se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 1,83 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 4,34 (ddd, $J = 7,5$ y 4 Hz, 2H), 6,42 (c, $J = 6$ Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 7

Carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo)

10 A una solución enfriada (-78°C) de 2-(2-etoxietoxi)etanol (0,49 ml, 3,5 mmol) y piridina (0,32 ml, 4,02 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente carbonocloridato de 1-cloroetilo (0,38 ml, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. Las fracciones

15 orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (750 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,83 (d, $J = 6$ Hz, 3H),
 20 3,53 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 6,42 (c, $J = 6$ Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 8

3-Fluoro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) Cloruro de tridecanoílo

25 Obtenido en forma de un aceite (100 %) a partir de ácido tridecanoico

siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3a.

b) 3-Fluoro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (68 %) a partir de cloruro de tridecanoilo (Compuesto intermedio 8a) y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,96-0,72 (m, 3H), 1,26 (s, 18H), 1,39 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,68 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,38 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 9,03 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 9

Carbonato de *terc*-butilo y (1-cloroetilo)

A una solución enfriada (-78 °C) de *terc*-butanol (0,18 ml, 1,84 mmol) y piridina (0,16 ml, 2,01 mmol) en DCM (3 ml) se añadió lentamente carbonocloridato de 1-cloroetilo (0,19 ml, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución 0,5 N de ácido clorhídrico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (163 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,52 (s, 9H), 1,81 (d, J = 6 Hz, 3H), 6,39 (c, J = 6 Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 10

1-cloroetilo y nonilo

Obtenido en forma de un aceite de color pardo (46 %) a partir de nonan-1-ol y carbonocloridato de 1-cloroetilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 7.

- 5 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,80-0,96 (m, 3H), 1,18-1,43 (m, 12H), 1,69 (quint, $J = 7$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 4,20 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6,43 (c, $J = 6$ Hz, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 11**Carbonato de bencilo y (1-cloroetilo)**

- 10 A una solución enfriada (0 °C) de carbonocloridato de 1-cloroetilo (250 mg, 1,75 mmol) y fenilmetanol (172 mg, 1,59 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota piridina (141 μl , 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se añadió solución 1 N de ácido clorhídrico y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y
- 15 una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (317 mg, 93 %) en forma de un aceite transparente que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

- 20 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 1,82 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 5,20 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6,44 (c, $J = 6$ Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H).

COMPUESTO INTERMEDIO 12**Carbonato de 3-(benciloxi)propilo y (1-cloroetilo)**

- Obtenido (98 %) a partir de carbonocloridato de 1-cloroetilo y 3-(benciloxi)propan-1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe
- 25 en el Compuesto intermedio 7 seguido de la purificación del producto en bruto

por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 273 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,75 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,84-2,00 (m, 2H),
 3,50 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,44 (s, 3H), 6,25-6,51 (m, 1H),
 5 7,13-7,40 (m, 5H).

COMPUESTO INTERMEDIO 13

3-Fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) Cloruro de tetradecanoílo

Obtenido en forma de un aceite (100 %) a partir de ácido tetradecanoico
 10 siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto
 intermedio 3a.

b) 3-Fluoro-4-tetradecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (53 %) a partir de cloruro de tetradecanoílo (Compuesto
 intermedio 13a) y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el
 15 procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b
 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase
 inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,95-0,80 (m, 3H), 1,17-1,50 (m, 23H), 1,68
 20 (quint, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,35
 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

c) 3-Fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (68 %) a partir de 3-fluoro-4-tetradecanoil-1H-pirrol-2-
 carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 13b) siguiendo el procedimiento
 25 experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la

purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 22H),
 5 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47-1,59 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,43-6,65 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 14

3-Fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Fluoro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (100 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y cloruro de pentadecanoílo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b.

MS (m/z): 382 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21-1,32 (m, 20H),
 15 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,58-1,72 (m, 3H), 2,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,74-2,81 (m, 2H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 9,28 (s a, 1H).

b) 3-Fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (99 %) a partir de 3-fluoro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio
 20 14a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 24H),
 25 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 2H), 4,33 (c, J =

7,1 Hz, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 8,35 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 15

3-Fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Fluoro-4-heptadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 5 Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (44 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y cloruro de heptadecanoílo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 410 [M + 1]⁺.

- 10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 26H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 3H), 2,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 9,03 (s a, 1H).

b) 3-Fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 15 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (58 %) a partir de 3-fluoro-4-heptadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 15a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 397 [M + 1]⁺.

- 20 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21-1,31 (m, 30H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,33-2,48 (m, 2H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,35-6,66 (m, 1H), 8,32 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 16

5-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 25 **a) 5-Dodecanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

A una solución enfriada (0 °C) de cloruro de dodecanoílo (1,47 ml, 6,35 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de argón se añadieron en porciones cloruro de cinc(II) (867 mg, 6,36 mmol) y una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 3,18 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla
 5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por
 10 cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (353 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,78-1,01 (m, 3H), 1,23-1,41 (m, 21H), 1,61-1,78 (m, 2H), 2,42-2,81 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 2H), 6,22-6,64 (m, 1H), 9,40
 15 (s, 1H).

También se aisló 4-dodecanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 5a, 249 mg, 23 %) de la mezcla de reacción.

b) 5-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución enfriada (0 °C) de 5-dodecanoil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 16a, 343 mg, 1,04 mmol) en TFA
 20 (10 ml) se añadieron trietilsilano (500 µl, 3,13 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (5,0 ml, 40,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añadió agua (3 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución
 25 salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el

disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (177 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 326 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,11-1,43 (m, 19H), 1,62 (dt, J = 19 y 7 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 7 Hz, 1H), 5,62-5,79 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 17

3-Cloro-4-decil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

10 **a) 3-Cloro-4-decanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

- A una solución enfriada (0 °C) de cloruro de decanoílo (Compuesto intermedio 3a, 308 mg, 1,62 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de aluminio(III) (395 mg, 2,96 mmol) seguido de la adición de una solución de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (215 mg, 1,35 mmol) en DCM (4 ml) y la
- 15 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A continuación se añadió solución 1 N de ácido clorhídrico (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por
- 20 cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (300 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 314/316 [M + 1/M + 3]⁺.

- RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,98-0,69 (m, 3H), 1,44-1,18 (m, 12H), 1,69 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,97-2,76 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J = 4 Hz, 1H),
- 25 9,36 (s, 1H).

b) 3-Cloro-4-decil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-cloro-4-decanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 17a, 295 mg, 0,94 mmol) en TFA (8 ml) se añadió trietilsilano (0,33 ml, 2,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
 5 durante 4 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y la mezcla en bruto se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se
 10 evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para dar el compuesto del título (178 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 300/302 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,96-0,79 (m, 3H), 1,28 (d, J = 17 Hz, 14H),
 15 1,56-1,48 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, J = 3 Hz, 1H),
 8,86 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 18**3-Cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo****a) 3-Cloro-4-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

20 Obtenido (59 %) a partir de cloruro de undecanoílo (Compuesto intermedio 4a) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 17a seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

25 MS (m/z): 328,330 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,95 (m, 3H), 1,17-1,47 (m, 14H), 1,69 (quint, $J = 7$ Hz, 2H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

b) 3-Cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

5 Obtenido (53 %) a partir de 3-cloro-4-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 18a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 17b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) seguido de cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido
10 fórmico).

MS (m/z): 314, 316 $[\text{M} + 1/\text{M} + 3]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,97 (m, 3H), 1,21-1,41 (m, 16H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

15 COMPUESTO INTERMEDIO 19

3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-4-dodecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color pardo claro (57 %) a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de dodecanoílo siguiendo el
20 procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17a. El sólido resultante se trituroó con hexano, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

MS (m/z): 342 $[\text{M} + 1]^+$.

b) 3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

25 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 3-

cloro-4-dodecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 19a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17b. El sólido se trituro con dietil éter, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

5 MS (m/z): 328 [M + 1]⁺.

COMPUESTO INTERMEDIO 20

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (15 %) a partir de 3-
10 cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de tridecanoilo (Compuesto intermedio 8a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 17a seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a EtOAc).

MS (m/z): 356 [M + 1]⁺.

15 RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25-1,37 (m, 18H), 1,61-1,71 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,40 (s a, 1H).

b) 3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (54 %) a partir de 3-
20 cloro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 20a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 17b seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a EtOAc).

MS (m/z): 342 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,25-1,33 (m, 20H),

1,51-1,55 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 8,86 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 21

3-Cloro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

5 a) 3-Cloro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (53 %) a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de pentadecanoílo siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17a. El producto en bruto se purificó usando el Sistema de Purificación SP1® (hexanos a dietil éter)

10 para dar el compuesto del título.

MS (m/z): 384 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,99-0,79 (m, 3H), 1,25 (m, 22H), 1,69 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 9,36 (s a, 1H).

15 b) 3-Cloro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (73 %) a partir de 3-cloro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 21a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17b.

20 MS (m/z): 370 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,99-0,79 (m, 3H), 1,25 (m, 22H), 1,69 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 9,36 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 22

25 3-Cloro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-4-palmitoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (61 %) a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de palmitoiló siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17a. El producto en
 5 bruto se purificó usando el Sistema de Purificación SP1® (hexanos a EtOAc) para dar el compuesto del título.

MS (m/z): 398 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,38-1,22 (m, 24H), 1,69
 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J = 4 Hz,
 10 1H), 9,38 (s a, 1H).

b) 3-Cloro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (71 %) a partir de 3-cloro-4-palmitoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 22a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 17b.

15 MS (m/z): 384 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,35-1,23 (m, 26H),
 1,58-1,50 (m, 2H), 2,44 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, J = 3 Hz, 1H),
 8,86 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 23**20 3-Cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo****a) 3-Cloro-5-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

A una solución de cloruro de undecanoiló (Compuesto intermedio 4a, 512 mg, 2,5 mmol) en DCE (4 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (342 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió una solución
 25 de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,25 mmol) en DCE (4 ml)

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron hielo y DCM a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) dio el compuesto del título (100 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 328/330 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18-1,38 (14H), 1,70 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,80 (s a, 1H).

b) 3-Cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-cloro-5-undecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 23a, 100 mg, 0,3 mmol) en TFA (4 ml) se añadió trietilsilano (190 µl, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (30 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS (m/z): 314/316 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,38 (16H), 1,60 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,76 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 24

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 1-(1H-Pirrol-2-il)dodecan-1-ona

A una solución de 1H-pirrol (1,0 g, 14,9 mmol) y cloruro de dodecanoílo (4,14 ml, 17,9 mmol) en tolueno (24 ml) se añadió cinc (1,95 g, 29,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) dio el compuesto del título (1,6 g, 42 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro.

MS (m/z): 250 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18-1,39 (m, 16H), 1,71 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,27 (dt, J = 4 y 3 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 4, 3 y 1 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 3 y 1 Hz, 1H), 9,63 (s a, 1H).

b) 2-Dodecil-1H-pirrol

A una suspensión de 1-(1H-pirrol-2-il)dodecan-1-ona (Compuesto intermedio 24a, 1,6 g, 6,34 mmol) en dietilenglicol (24 ml) se añadieron hidróxido potásico (4,8 g, 86 mmol) e hidrato de hidrazina (7,3 g, 146 mmol) y la mezcla se calentó a 200 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para producir el compuesto del título (1,15 g, 77 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

MS (m/z): 236 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,62 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 8 Hz, 2H), 5,90-5,91 (m, 1H), 6,11-6,14 (m, 1H), 6,65-6,67 (mz, 1H), 7,88 (s a, 1H).

25 **c) 2,2,2-Tricloro-1-(5-dodecil-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona**

Una mezcla de 2-dodecil-1H-pirrol (Compuesto intermedio 24b, 1,15 g, 4,9 mmol), 2,6-lutidina (683 μ l, 5,86 mmol) y cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (654 μ l, 5,86 mmol) en dioxano (6 ml) se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió
 5 entre EtOAc y una solución 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) dio el compuesto del título (948 mg, 51 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

10 MS (m/z): 380/382/384 [M + 1/M + 3/M + 5]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,67 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,10-6,12 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 4 y 2 Hz, 1H), 9,19 (s a, 1H).

d) 5-Dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

15 A una solución de sodio (68,2 mg, 2,97 mmol) en etanol (25 ml) se añadió 2,2,2-tricloro-1-(5-dodecil-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (Compuesto intermedio 24c, 942 mg, 2,47 mmol) y la solución de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró el etanol y la mezcla se repartió entre una solución 1 N de ácido clorhídrico y EtOAc. La fase orgánica
 20 se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (680 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo.

MS (m/z): 308 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,37 (m, 21H), 1,62 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,29 (c, J = 7 Hz, 2H), 5,96 (dd, J

= 4 y 3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 4 y 3 Hz, 1H), 8,84 (s a, 1H).

e) 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 24d, 380 mg, 1,24 mmol) en cloroformo (6 ml) se añadió NCS (165 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico enfriada (0 °C). Se añadió una cantidad adicional de cloroformo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico) dio 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (40 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 342/344 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, 18H), 1,37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,55-1,63 (m, 2H), 2,55 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 5,96 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,89 (s a, 1H).

y 4-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 342/344 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,35 (m, 18H), 1,34 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,61 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,85 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 25

3-Cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-5-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (20 %) a partir de cloruro de tridecanoilo (Compuesto intermedio 8a) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 23a seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 356/358 [M + 1, Cl]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,18-1,34 (m, 18H), 1,66-1,74 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

También se aisló su regioisómero 3-cloro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato (Compuesto intermedio 20a, 34 %) en esta reacción.

b) 3-Cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (52 %) a partir de 3-cloro-5-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 25a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 23b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter y a continuación hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 342/344 [M + 1, Cl]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87-0,92 (m, 3H), 1,15-1,26 (m, 20H), 1,52-1,67 (m, 2H), 2,55 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 26

3-Cloro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-5-tetradecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color rosa (21 %) a partir de cloruro de tetradecanoilo (Compuesto intermedio 13a) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato

de metilo siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 23a seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 370/372 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,40 (m, 20H), 1,70 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,79 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,74 (s a, 1H).

b) 3-Cloro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

- Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (33 %) a partir de
10 3-cloro-5-tetradecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 26a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 23b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 356/358 [M + 1]⁺.

- 15 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 22H), 1,60 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 27

3-Bromo-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

- 20 **a) 3-Bromo-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (54 %) a partir de 3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de tridecanoílo (Compuesto intermedio 8a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 3b.

- 25 MS (m/z): 400, 402 [M + 1]⁺.

b) 3-Bromo-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (85 %) a partir de 3-bromo-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 27a) siguiendo el procedimiento que se describe en el Compuesto intermedio 3c.

5 MS (m/z): 384, 386 $[M - 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,92-0,82 (m, 3H), 1,26 (m, 20H), 1,55 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,55-2,29 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 2810 **4-(Deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo****a) 4-(2-Cloroacetil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color gris (95 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y cloruro de 2-cloroacetilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1a.

15 MS (m/z): 234, 236 $[M + 1, M + 3]^+$.

RMN ^1H δ (600 MHz, CDCl_3): 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,39 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,47 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 9,35 (s a, 1H).

b) 4-(2-Cloroacetoxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

20 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (34 %) a partir de 4-(2-cloroacetil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1b.

MS (m/z): 250, 252 $[M + 1, M + 3]^+$.

25 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,36 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H).

c) 3-Fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color púrpura claro (77 %) a partir de 4-(2-cloroacetoxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el

5 Compuesto intermedio 1c.

MS (m/z): 174 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,64 (s a, 1H), 6,41-6,56 (m, 1H), 8,29 (s a, 1H).

d) 4-(Deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

10 Obtenido en forma de un aceite incoloro (31 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y 1-bromodecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

15 MS (m/z): 314 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 12H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (dt, J = 14,7, 6,6 Hz, 3H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,41-6,47 (m, 1H), 8,09 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 29**20 3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (29 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y 1-bromoundecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por
25 cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 328 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 16H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,40-6,49 (m, 1H), 8,13 (s a, 1H).

5 COMPUESTO INTERMEDIO 30

4-(Dodeciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (26 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y 1-bromododecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el

10 Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 342 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24-1,31 (m, 16H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 15 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,43-6,46 (m, 1H), 8,05 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 31

3-Fluoro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (41 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y 1-bromotridecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el

20 Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 356 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,90 (m, 3H), 1,22-1,39 (m, 16H), 1,39- 25 1,46 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz,

2H), 6,39-6,48 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 32

3-Fluoro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (29 %) a partir de 3-fluoro-4-
 5 hidroxil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y 1-bromotetradecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 368 [M - 1]⁻.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 20H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,73 (dt, J = 14,6, 6,6 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,41-6,47 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 33

4-(Dodeciltio)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Fluoro-4-tiocianato-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión enfriada (-78 °C) de tiocianato potásico (865 mg, 8,9 mmol) en metanol (2 ml) se añadió una solución de bromo (229 µl, 4,45 mmol) en metanol (3 ml). Se permitió que la temperatura se elevara a -
 20 30 °C y se añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (700 mg, 4,45 mmol) en metanol (3 ml). Se permitió la temperatura se elevara a 20 °C y la mezcla de reacción se vertió en agua fría (60 ml). La solución turbia resultante se mantuvo a -5 °C durante 1 h y el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. La purificación del
 25 sólido por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) y cromatografía en

fase inversa (agua/metanol) dio el compuesto del título (280 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 213 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 9,14 (s a, 1H).

b) 4-(Dodeciltio)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla en agitación de 3-fluoro-4-tiocianato-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 33a, 99 mg, 0,461 mmol) y 1-bromododecano (115 mg, 0,461 mmol) en *tert*-butanol (1 ml) se añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,268 ml, 1,072 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc) dio el compuesto del título (60 mg, 36 %) en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 356 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,30 (m, 18H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48-1,55 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 34

3-Cloro-4-(noniloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3-Cloro-4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido (84 %) a partir de cloruro de 2-cloroacetilo y 3-cloro-1H-pirrol-

2-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1a.

MS (m/z): 236, 238 [M + 1, M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,83 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,97 (d, J =
5 3,9 Hz, 1H), 12,89 (s, 1H)

b) 3-Cloro-4-(2-cloroacetoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido (49 %) a partir de 3-cloro-4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1b seguido de la
10 purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 252, 354 [M + 1, M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 3,92 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

15 c) 3-Cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido (82 %) a partir de 3-cloro-4-(2-cloroacetoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida
20 (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 176, 178 [M + 1, M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 6,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).

d) 3-Cloro-4-(noniloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

25 Obtenido (9 %) a partir de 1-bromononano y 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-

2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

- 5 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3) 0,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16-1,42 (m, 12H), 1,70 (quint, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,77-3,86 (m, 5H), 6,45 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 35

3-Cloro-4-(deciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

- 10 Obtenido en forma de un sólido de color pardo (18 %) a partir de 3-cloro-4-hidrox-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y 1-bromodecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

- 15 MS (m/z): 316 $[\text{M} + 1]^+$.
 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 16H), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 36

- 20 **3-Cloro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

- Obtenido en forma de un aceite incoloro (23 %) a partir de 3-cloro-4-hidrox-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y 1-bromoundecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por
 25 cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 328 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,91 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 16H), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H).

5 COMPUESTO INTERMEDIO 37

3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color naranja (46 %) a partir de 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y 1-bromododecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 342 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 18H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 38

3-Cloro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (37 %) a partir de 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y 1-bromotridecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d.

MS (m/z): 358/360 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,38 (m, 18H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 5H), 6,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 39**3-Cloro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (35 %) a partir de 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y
 5 1-bromotetradecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,39-1,48
 (m, 2H), 1,77 (quint, $J = 7$ Hz, 2H), 3,79-3,97 (m, 5H), 6,45-6,59 (m, 1H),
 10 8,59 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 40**4-(12-Bromododecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo****a) Cloruro de 12-bromododecanoílo**

A una solución de ácido 12-bromododecanoico (100 mg, 0,36 mmol) en
 15 DCM (2 ml) se añadió DMF (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,03 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para producir el compuesto del título (120 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo-naranja que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

20 b) 4-(12-Bromododecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (17 %) a partir de cloruro de 12-bromododecanoílo (Compuesto intermedio 40a) y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación del producto en bruto
 25 por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 418/420 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,48-1,17 (m, 17H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,85 (dt, J = 15 y 7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,38 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4 Hz, 1H).

5 **c) 4-(12-Bromododecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (50 %) a partir de 4-(12-bromododecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 40b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por
10 cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 405/407 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,40-1,15 (m, 17H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,85 (dt, J = 15 y 7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,33 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,61-6,50 (m, 1H), 8,39 (s a, 1H).

15 **COMPUESTO INTERMEDIO 41**

3-Fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Fluoro-4-(2-fluorotridecanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución enfriada (-78 °C) de diisopropilamina (0,77 ml, 5,38 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (solución 1,6 M en
20 hexanos, 3,36 ml, 5,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 8b, 500 mg, 1,41 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a -40 °C. Después de enfriar de nuevo a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de N-
25 fluorobencenosulfonimida (1338 mg, 4,24 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se

agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se acidificó a $\text{pH} = 2-3$ mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla de
 5 reacción se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el producto del título (340 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco

10 MS (m/z): 372 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,87 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,27 (s, 18H), 1,40 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 2,09-1,78 (m, 2H), 4,39 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 5,24 (ddd, $J = 50, 8\text{ y } 4\text{ Hz}$, 1H), 7,53 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

b) 3-Fluoro-4-(2-fluoro-1-hidroxitridecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

15 A una solución enfriada ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 3-fluoro-4-(2-fluorotridecanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 41a, 310 mg, 0,83 mmol) en etanol (5 ml) se añadió en porciones borohidruro sódico (31,6 mg, 0,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. A continuación se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se
 20 extrajo con EtOAc (x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (205 mg, 66 %, mezcla de 2 diaestereoisómeros) en forma de un aceite incoloro que solidifica
 25 después de un periodo de reposo a temperatura ambiente.

MS (m/z): 374 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃, solo se describe un estereoisómero): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,12-1,43 (m, 21H), 1,42-1,68 (m, 2H), 2,18 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,58-4,94 (m, 2H), 6,84 (t, J = 4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).

5 **c) 3-Fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

A una solución de 3-fluoro-4-(2-fluoro-1-hidroxitridecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 41b, 205 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron TFA (0,21 ml, 2,75 mmol) y trietilsilano (0,26 ml, 1,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

10 La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (x 2) y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (44 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 MS (m/z): 358 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (m, 3H), 1,42-1,20 (m, 21H), 1,72-1,51 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 23 y 7 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 53 y 10 Hz, 1H), 6,77-6,61 (m, 1H), 8,62 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 42

20 **4-(2,2-Difluorotridecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

A una solución enfriada (-78 °C) de diisopropilamina (0,29 ml, 2,06 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (solución 1,6 M en hexanos, 1,29 ml, 2,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-4-(2-fluorotridecanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 42a,

25

255 mg, 0,69 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a -40 °C. Después de enfriar de nuevo a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (520 mg, 1,65 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se acidificó a pH = 2-3 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (177 mg, 66 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

MS (m/z): 390 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,96-0,79 (m, 3H), 1,44-1,18 (m, 19H), 1,56-1,47 (m, 2H), 2,10 (c, J = 16 y 14 Hz, 2H), 4,39 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,19 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 43

4-(3,3-Dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) Ácido 3,3-dimetildodecanoico

A una solución de yoduro de cobre(I) (167 mg, 0,87 mmol), trimetilsililo cloruro (1,3 ml, 10,24 mmol) y 3-metilbut-2-enoato de metilo (1,0 ml, 8,23 mmol) en THF (60 ml) a -15 °C se añadió gota a gota bromo(nonil)magnesio (solución 1 M en dietil éter, 10,5 ml, 10,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción,

los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se repartió entre hexanos y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para producir 3,3-dimetildodecanoato de metilo (2,0 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,92 (m, 3H), 0,97 (s, 6H), 1,22-1,32 (m, 16H), 2,19 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

A una solución de 3,3-dimetildodecanoato de metilo (2,0 g, 8,23 mmol) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido potásico (2,45 g, 41,15 mmol) seguido de agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se repartió entre agua y hexanos. Se separaron las fases, la fase acuosa se acidificó a pH = 2-3 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con dietil éter (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto del título (1,34 g, 71 %) en forma de un aceite de color naranja.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,01 (s, 6H), 1,26 (m, 16H), 2,22 (s, 2H).

20 **b) Cloruro de 3,3-dimetildodecanoílo**

A una solución de ácido 3,3-dimetildodecanoico (Compuesto intermedio 43a, 600 mg, 2,62 mmol) en DCM (11 ml) se añadió cloruro de oxalilo (520 μl , 6,05 mmol) y DMF (1 gota) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se evaporó del disolvente para producir el compuesto del título (680 mg, 100 %) en forma de un aceite que se

usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,95 (m, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,14-1,40 (m, 16H), 2,83 (s, 2H).

c) 4-(3,3-Dimetildodecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

5 A una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,95 mmol) en benceno (1,5 ml) en una atmósfera de argón se añadió una solución de cloruro de 3,3-dimetildodecanoilo (Compuesto intermedio 43b, 470 mg, 1,9 mmol) en benceno (1 ml) seguido de tetracloruro de estaño(IV) (168 μl , 0,37 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente
10 durante 1 h 30 min. A continuación se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico (1 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para
15 producir el compuesto del título (265 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 368 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,01 (s, 6H), 1,19-1,30 (m, 16H), 1,38 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,66 (s, 2H), 4,37 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 4 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H).

20 d) 4-(3,3-Dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 4-(3,3-dimetildodecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 43c, 120 mg, 0,33 mmol) en TFA (2,5 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (157 μl , 0,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una
25 cantidad adicional de trietilsilano (50 μl) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante un periodo adicional de 24 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se
 5 filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el producto del título (68 mg, 59 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 9H), 1,19-1,30 (m, 16H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,33 (c, J = 7 Hz, 2H),
 10 6,48-6,58 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 44

4-((2,2-Dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 2,2-Dimetiltridecanoato de etilo

15 A una solución de diisopropilamina (2,6 ml, 18,6 mmol) en THF (14 ml) a -78 °C se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 7,2 ml, 18,00 mmol). La temperatura se dejó que aumentara a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota isobutirato de etilo (2,00 g, 17,13 mmol). La agitación se continuó
 20 durante 1 h a -78 °C y a continuación se añadió 1-bromoundecano (4,17 g, 17,72 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua que contenía 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo a continuación con dietil éter (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución
 25 salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente

se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,65 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

b) Ácido 2,2-dimetiltridecanoico

5 A una solución de 2,2-dimetiltridecanoato de etilo (Compuesto intermedio 44a, 2,00 g, 7,39 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una solución de hidróxido potásico (2,06 g, 36,71 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua y la solución acuosa se lavó con dietil éter (x 2). La
10 fase orgánica se descartó y la fase acuosa se acidificó a pH = 5 mediante la adición de solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título
15 (1,09 g, 61 %) en forma de un semisólido de color amarillo.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,26-1,29 (m, 20H).

c) 2,2-Dimetiltridecan-1-ol

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (313 mg, 8,24 mmol) en THF (5 ml) y en atmósfera de argón se añadió gota a gota una solución de ácido 2,2-dimetiltridecanoico (Compuesto intermedio 44b, 500 mg, 2,06 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron lentamente en este orden agua (0,33 ml), solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,33 ml) y agua (1 ml). La
25 mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtraron los sólidos. La fase

orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (385 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,86 (s, 6H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24-1,29 (m, 20H), 3,31 (s, 2H).

d) Trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetiltridecilo

A una solución de 2,2-dimetiltridecan-1-ol (Compuesto intermedio 44c, 200 mg, 0,88 mmol) y piridina (73 μl , 0,96 mmol) en DCM (5 ml) en atmósfera de argón a 0 °C se añadió trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (162 μl , 0,96 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después de enfriar a 0 °C, se añadió agua y la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se separó y se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (307 mg, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,25-1,30 (m, 20H), 4,20 (s, 2H).

e) 4-((2,2-Dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (14 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetiltridecilo (Compuesto intermedio 44d) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto

intermedio 1d.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,78-0,86 (m, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,17-1,25 (m, 20H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,32-6,41 (m, 1H).

5 COMPUESTO INTERMEDIO 45

4-((2,2-Difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 2,2-Difluorotetradecan-1-ol

A una solución de tetradecanal (500 mg, 2,35 mmol) en THF (20 ml) se añadieron ácido pirrolidina-2-carboxílico (542 mg, 4,71 mmol) y N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (1,85 g, 5,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato potásico (20 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y el filtrado se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato potásico, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en una mezcla de DCM/metanol (14 ml/9 ml) y se añadió borohidruro sódico (267 mg, 7,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min antes de extraerse con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter) para producir el compuesto del título (310 mg, 53 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,23-1,35 (m, 18H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,76-1,99 (m, 3H), 3,67-3,79 (m, 2H).

b) Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluorotetradecilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (100 %) a partir de 2,2-difluorotetradecan-1-ol (Compuesto intermedio 45a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 44d.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,22-1,40 (m, 18H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,80-2,08 (m, 2H), 4,51 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H).

c) 4-((2,2-Difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (31 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluorotetradecilo (Compuesto intermedio 45b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 4,35 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,53 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 46

4-((2,2-Difluoroundecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 2,2-Difluoroundecan-1-ol

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (53 %) a partir de undecanal siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 45a.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,25-1,36 (m, 12H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 2H), 3,73 (td, $J = 12,8, 6,9$ Hz, 2H).

b) Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroundecilo

Obtenido en forma de un sólido de color pardo claro (99 %) a partir de 2,2-difluoroundecan-1-ol (Compuesto intermedio 46a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 44d.

5 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,39 (m, 12H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 4,51 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H).

c) 4-((2,2-Difluoroundecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color beige (30 %) a partir de 3-fluoro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28c) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroundecilo (Compuesto intermedio 46b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d.

15 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,25-1,33 (m, 12H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 4,35 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,53 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 47**3-Cloro-4-((2-fluorotetradecil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo****a) 1-Bromo-2-fluorotetradecano**

A una solución de tetradec-1-eno (5,00 g, 25,45 mmol) en DCM (55 ml) se añadió una solución de fluorhidrato de trietilamina (12,31 g, 76,36 mmol) en DCM (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C y se protegió de la luz. A continuación se añadió *N*-bromosuccinimida (4,98 g, 27,98 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución 0,5 N de ácido clorhídrico, solución

acuosa al 4 % de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,50 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,23-1,29 (m, 18H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,50-4,78 (m, 1H).

b) 3-Cloro-4-((2-fluorotetradecil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido (11 %) a partir de 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c) y 1-bromo-2-fluorotetradecano (Compuesto intermedio 47a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 1d seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

15 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3) 0,83-0,92 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,58-1,84 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,64-4,98 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 48

3-Cloro-4-((9-etoxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Cloro-4-((9-hidroxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-cloro-4-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34c, 250 mg, 1,42 mmol), 9-bromononan-1-ol (318 mg, 1,42 mmol) y carbonato potásico (394 mg, 2,85 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución 1 M de ácido clorhídrico hasta que se alcanzó un pH ácido y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato

de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (180 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro.

5 MS (m/z): 318 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,25-1,51 (m, 12H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,69-1,88 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 2H), 3,82-4,01 (m, 5H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

10 **b) 3-Cloro-4-((9-((metilsulfonil)oxi)nonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

A una solución enfriada (0 °C) de 3-cloro-4-((9-hidroxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 48a, 180 mg, 0,56 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (48 µl, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h 30 min. Se añadieron hielo y
15 agua y la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución 6 M de ácido clorhídrico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM) para producir el compuesto del título (75 mg, 33 %).

20 MS (m/z): 396 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 1,29-1,49 (m, 10H), 1,69-1,82 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,84-3,97 (m, 5H), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).

c) 3-Cloro-4-((9-etoxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

25 A una solución de sodio (23 mg, 5,06 mmol) en etanol (3 ml) se añadió

3-cloro-4-(9-metilsulfoniloxinonoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 48b, 75 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol) para dar el compuesto del título (33 mg, 48 %) en forma de un aceite.

MS (m/z): 360 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,49 (m, 13H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 49

15 **3-Metil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

a) 3-Metil-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (67 %) a partir de 3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y cloruro de tridecanoílo (Compuesto intermedio 8a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 350 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,81-0,94 (m, 3H), 1,16-1,43 (m, 21H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,71 (m, 3H), 4,35 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 3 Hz, 1H).

b) 3-Metil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (50 %) a partir de 3-metil-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 49a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del
 5 producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 336 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,91 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 23H), 1,45-1,54 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H), 4,30 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H, bb).

10 **COMPUESTO INTERMEDIO 50****4-(2,2-Dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo****a) Cloruro de 2,2-dimetildodecanoílo**

Obtenido (93 %) a partir de ácido 2,2-dimetildodecanoico y cloruro de oxalilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el
 15 Compuesto intermedio 3a.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,24-1,32 (m, 22H), 1,59-1,66 (m, 2H).

b) 4-(2,2-Dimetildodecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución enfriada (0 °C) de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
 20 (20 mg, 0,012 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadieron dietileterato de trifluoruro de boro (31 µl, 0,25 mmol) y cloruro de 2,2-dimetildodecanoílo (Compuesto intermedio 50a, 63 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x
 25 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se

filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM) para producir el compuesto del título (18 mg, 38 %) en forma de un sólido.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19-1,32 (m, 22H),
 5 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,64-1,72 (m, 2H), 4,38 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H).

c) 4-(2,2-Dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (69 %) a partir de 4-(2,2-dimetildodecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 50b) siguiendo el procedimiento
 10 experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 354 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84 (s, 6H), 0,85-0,92 (m, 3H), 1,22-1,32 (m,
 15 18H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,29 (s, 2H), 4,34 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,48-6,56 (m, 1H), 8,63 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 51

3-Fluoro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (75 mg, 0,47 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadieron hidrogenofosfato potásico (266 mg, 1,52 mmol), norborneno (90 mg, 0,95 mmol), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (12 mg, 0,046 mmol) y 1-bromoundecano (0,22 ml, 1,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C en una atmósfera de aire en un reactor Kimax durante 21 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de
 25 reacción se diluyó con dietil éter y se filtró a través de una capa de Celite®. El

filtrado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM) para producir el compuesto del título (112 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): 312 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 16H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 52

10 **3-Fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

a) 3-Fluoro-5-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución enfriada (0 °C) de cloruro de tridecanoílo (Compuesto intermedio 8a, 741 mg, 3,18 mmol) en dicloroetano (3 ml) se añadieron cloruro de cinc(II) (433 mg, 3,17 mmol) y una solución de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 1,59 mmol) en dicloroetano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM) para dar el compuesto del título (99 mg, 18 %) en forma de un sólido.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,81-0,96 (m, 3H), 1,19-1,43 (m, 12H), 1,58-1,77 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 2H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H).

b) 3-Fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (29 %) a partir de 3-fluoro-5-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 52a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,77-0,99 (m, 3H), 1,15-1,43 (m, 23H), 1,52-1,78 (m, 2H), 2,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H).

10 COMPUESTO INTERMEDIO 53**3-Fluoro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (60 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-bromotetradecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,33 (m, 22H), 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,53-1,63 (m, 2H), 2,52 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 7 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

20 COMPUESTO INTERMEDIO 54**3-Fluoro-5-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-bromopentadecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51

seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,33 (m, 24H), 1,35
5 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,59-1,63 (m, 2H), 2,52 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 7 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 55

3-Fluoro-5-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (33 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-
10 bromohexadecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 382 [M + 1]⁺.

COMPUESTO INTERMEDIO 56

3-Fluoro-5-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (33 %) a partir de etilo 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de y 1-
bromoheptadecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

20 MS (m/z): 396 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 28H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 2,56 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 57

3-Fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido (63 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-bromooctadecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

5 MS (m/z): 410 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 30H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 2,56 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 58

10 **3-Fluoro-5-nonadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**

Obtenido (52 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-bromononadecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

15 MS (m/z): 424 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,20-1,27 (m, 32H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45-1,59 (m, 2H), 2,48 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 11,37 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 59

20 **3-Cloro-5-(2,2-dimetildodecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

a) 3-Cloro-5-(2,2-dimetildodecanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Obtenido (46 %) a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y cloruro de 2,2-dimetildodecanoilo (Compuesto intermedio 50a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 23a

25 calentando la mezcla de reacción a 50 °C durante 17 h. El producto en bruto se

purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,16-1,34 (m, 22H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,83 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).

b) 3-Cloro-5-(2,2-dimetildodecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

5 Obtenido (51 %) a partir de 3-cloro-5-(2,2-dimetildodecanoil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 59a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

10 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,93 (m, 246H), 1,23-1,31 (m, 18H), 2,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,96 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 60

3-Cloro-5-(3,3-difluorododecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

a) 3,3-Difluorododecan-1-ol

15 A una solución de ácido 3,3-difluorododecanoico (preparado como se describe en el documento de Patente WO9965889, 236 mg, 1 mmol) en THF (7 ml) se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 4 ml, 4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa 1 N de

20 hidróxido sódico, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y el sólido formado se filtró. Se añadió dietil éter al filtrado y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para dar el compuesto del título (30 mg, 13 %) en forma de

25 un aceite de color gris.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,20-1,37 (m, 12H), 1,47 (quint, $J = 8$ Hz, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H).

b) 1-Bromo-3,3-difluoro-dodecano

5 A una solución enfriada (0 °C) de 3,3-difluorododecan-1-ol (Compuesto intermedio 60a, 30 mg, 0,135 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron trifenilfosfina (46 mg, 0,175 mmol) y NBS (31 mg, 0,174 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se
10 filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (27 mg, 70 %) en forma de un aceite de color gris.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,20-1,37 (m, 12H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 2H), 2,34-2,49 (m, 2H), 3,44-3,48 (m, 2H).

15 **c) 3-Cloro-5-(3,3-difluorododecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (66 %) a partir de 1-bromo-3,3-difluoro-dodecano (Compuesto intermedio 60b) y 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto
20 por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 364/366 [$M + 1/M + 3$] $^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,21-1,35 (m, 12H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,00-2,18 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,00 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,92 (s a, 1H).

25 COMPUESTO INTERMEDIO 61

3-Ciano-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (19 %) a partir de 3-ciano-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-bromododecano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51
5 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 333 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 2,61 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,40 (c, J = 7 Hz,
10 2H), 6,28 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 62**3-Cloro-5-dodecil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo****a) 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (67 %) a partir de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 1-bromododecano siguiendo el
15 procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,82-0,93 (m, 3H), 1,19-1,35 (m, 18H), 1,59 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J = 3,1 Hz,
20 1H), 8,78 (s, 1H).

b) 3-Cloro-5-dodecil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite de parafina, 15 mg, 0,35 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 °C se añadió 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 62a, 100 mg,
25

0,30 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodometano (38 µl, 0,60 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3) y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (53 mg, 52 %) en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 342 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 18H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,94 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 63

3-Fluoro-5-(14-fluorotetradecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 1-Bromo-14-fluorotetradecano

15 Una mezcla de 14-bromotetradecan-1-ol (700 mg, 2,38 mmol) y DAST (0,63 ml, 4,76 mmol) se calentó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (422 mg, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,21-1,34 (m, 16H), 1,35-1,47 (m, 4H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H).

25 b) 3-Fluoro-5-(14-fluorotetradecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color beige (18 %) a partir de 1-bromo-14-fluorotetradecano (Compuesto intermedio 63a) y 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 51 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 372 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 1,22-1,32 (m, 20H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,36-1,42 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 2,51 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 64

3-Fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

a) 3-Fluoro-4-palmitoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (58 %) a partir de 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y cloruro de hexadecanoílo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3b seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 396 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,88-0,83 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 29H), 1,59-1,49 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H).

b) 3-Fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (60 %) a partir de 3-fluoro-4-palmitoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 64a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto

intermedio 3c seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos a dietil éter).

MS (m/z): 380 [M - 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,89-0,81 (m, 3H), 1,29-1,21 (m, 29H),
 5 1,51-1,43 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 11,41 (s, 1H).

EJEMPLO 1

Ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo
 10 (Compuesto intermedio 1d, 76 mg, 0,24 mmol) en etanol (2 ml) se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,98 ml, 0,98 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 21 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente orgánico se evaporó. El residuo acuoso resultante se acidificó hasta pH ácido mediante la adición de solución 1 M de ácido
 15 clorhídrico y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (59 mg, 98 %) en forma de un sólido.

MS (m/z): 296 [M + 1]⁺.

20 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,86 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,08-1,48 (m, 18H), 1,58-1,80 (m, 2H), 3,84 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (s, 1H).

EJEMPLO 2

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1,
 25 75 mg, 0,25 mmol), etanol (2 ml), EDC·HCl (58 mg, 0,30 mmol) y 4-DMAP

(78 mg, 0,63 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió a continuación entre agua y DCM y la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta
 5 sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (39 mg, 47 %).

MS (m/z): 324 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,13-1,54 (m, 21H),
 1,62-1,85 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,54 (d, J =
 10 3 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H).

EJEMPLO 3

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo

Una mezcla de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1, 80 mg, 0,27 mmol), 1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona (46 mg, 0,32 mmol),
 15 EDC·HCl (62 mg, 0,32 mmol) y 4-DMAP (40 mg, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se repartió a continuación entre agua y DCM y la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó
 20 por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (61 mg, 53 %).

MS (m/z): 421 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,13-1,47 (m, 18H),
 1,62-1,85 (m, 2H), 2,73 (s, 4H), 3,85 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,26-4,48 (m, 2H),
 25 6,42-6,64 (m, 2H), 8,71 (s, 1H).

EJEMPLO 4**4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo**

Obtenido (44 %) a partir de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 407 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,69-0,99 (m, 3H), 1,17-1,52 (m, 18H), 1,63-1,82 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,38 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,29-4,39 (m, 2H), 6,41-6,62 (m, 2H).

EJEMPLO 5**4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**

Obtenido (44 %) a partir de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 378 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,80-0,97 (m, 3H), 1,12-1,47 (m, 18H), 1,63-1,83 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,61 (c, J = 8 Hz, 2H), 6,55-6,71 (m, 2H).

EJEMPLO 6**4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo**

Obtenido (64 %) a partir de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1) y etano-1,2-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del

producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol).

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,18-1,47(m, 18H), 1,68-1,79 (m, 2H), 2,05 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,34-4,46 (m, 2H), 6,58 (d, J = 2 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H).

EJEMPLO 7

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo

Obtenido (43 %) a partir de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1) y 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etan-1-ol) (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 472 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,76-0,98 (m, 3H), 1,18-1,52 (m, 18H), 1,67-1,85 (m, 2H), 3,24 (s, 1H, OH), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 6H), 3,74-3,80 (m, 4H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,32-4,55 (m, 2H), 6,46-6,55 (m, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 9,88 (s, 1H, NH).

EJEMPLO 8

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

Una mezcla de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1, 80 mg, 0,27 mmol), carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo (45 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (94 µl, 0,67 mmol) en ACN (2 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con

DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y los disolventes se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol) para producir el compuesto del título (25 mg, 21 %).

5 MS (m/z): 426 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,81-0,97 (m, 3H), 1,13-1,50 (m, 24H), 1,60 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,67-1,85 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,78-4,99 (m, 1H), 6,48-6,71 (m, 2H), 6,91-7,06 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

EJEMPLO 9

10 **4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo**

Una solución de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1, 80 mg, 0,27 mmol), N-(2-cloroacetil)-N-metilglicinato de etilo (Compuesto intermedio 2, 63 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (38 µl, 0,27 mmol) en ACN (2 ml)
 15 se calentó a 100 °C durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y los disolventes se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por
 20 cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol) y cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico) para producir el compuesto del título (21 mg, 16 %).

MS (m/z): 454 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,78-0,94 (m, 3H), 1,16-1,49 (m, 21H), 1,66-
 25 1,79 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,19 (t, J =

7 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 3$ y 2 Hz, 1H), 6,61-6,71 (m, 1H), 8,92 (s, 1H).

EJEMPLO 10

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((L-valil)oxi)etilo

5 Una solución de 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo (Ejemplo 6, 109 mg, 0,32 mmol), *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (84 mg, 0,38 mmol), EDC·HCl (74 mg, 0,38 mmol) y 4-DMAP (98 mg, 0,80 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y DCM. La fase orgánica se
10 separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol) para producir 4-(dodecil oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(((*terc*-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)etilo (111 mg, 63 %).

15 MS (m/z): 539 $[M + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,80-1,09 (m, 9H), 1,09-1,65 (m, 27H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,12-4,30 (m, 1H), 4,45 (s, 4H), 4,99 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,48-6,65 (m, 2H), 8,92 (s, 1H).

Una mezcla de 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(((*terc*-
20 butoxicarbonil)-L-valil)oxi)etilo (111 mg, 0,20 mmol) y solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (6,2 ml, 24,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se
25 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta

sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol) para producir el compuesto del título (37 mg, 41 %).

MS (m/z): 439 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,97 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,26 (s, 18H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 1H), 3,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,24-4,55 (m, 4H), 6,36-6,69 (m, 2H), 8,85 (s, 1H).

EJEMPLO 11

4-(Dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Una mezcla de ácido 4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 1, 80 mg, 0,27 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (63 mg, 0,32 mmol) y carbonato potásico (94 mg, 0,67 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando en primer lugar DCM/metanol como eluyentes y a continuación hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (20 mg, 18 %).

MS (m/z): 408 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,70-0,99 (m, 3H), 1,17-1,54 (m, 18H), 1,66-1,92 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,37-6,71 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 12

Ácido 4-decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de 4-decil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 3c, 40 mg, 0,13 mmol) en etanol (1,5 ml) se añadió hidróxido sódico (18,8 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 77 %).

MS (m/z): 270 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,85 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,23 (s, 14H), 1,55-1,39 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,75-6,51 (m, 1H), 11,37-11,11 (m, 1H).

15 **EJEMPLO 13****Ácido 3-fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido (79 %) a partir de 3-fluoro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 4c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 1 usando metanol como disolvente.

MS (m/z) 284 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆) 0,76-0,90 (m, 3H), 1,24 (d, J = 9 Hz, 16H), 1,41-1,53 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,54-6,73 (m, 1H), 11,26 (s, 1H).

EJEMPLO 1425 **Ácido 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (50 %) a partir de 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 5b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

MS (m/z) 298 [M + 1]⁺.

5 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,76-0,90 (m, 3H), 1,24 (d, J = 8 Hz, 17H), 1,39-1,57 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,56-6,72 (m, 1H), 11,26 (s, 1H).

EJEMPLO 15

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (58 %) a partir de ácido
10 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 14) y 2,2,2-trifluoroetanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,69-0,98 (m, 3H), 1,15-1,37 (m, 18H), 1,47-
15 1,60 (m, 2H), 2,33-2,51 (m, 2H), 4,65 (c, J = 8 Hz, 2H), 6,55-6,70 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

EJEMPLO 16

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (18 %) a partir de ácido
20 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 14) y 2-(2-etoxietoxi)etanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 3 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 414 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,73-0,88 (m, 3H), 1,06 (t, J = 7 Hz, 3H),

1,14-1,30 (m, 18H), 1,47 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 11,43 (s, 1H).

EJEMPLO 17

5 **4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato** de 1-
((isopropoxicarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color gris (46 %) a partir de ácido 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 14) y carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 428 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,82-0,92 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 22H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,61 (d, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 4,84-4,95 (m, 1H), 6,55-6,64 (m, 1H), 6,97 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H).

EJEMPLO 18

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de **1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (84 %) a partir de ácido 20 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 14) y carbonato de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo (Compuesto intermedio 6) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) y cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido 25 fórmico).

MS (m/z): 461 [M + 18]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,19-1,38 (m, 18H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,62 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,21-4,38 (m, 2H), 6,56-6,62 (m, 1H), 6,98 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H).

EJEMPLO 19

4-Dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (16 %) a partir de ácido 4-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 14) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) y cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 519 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,27 (m, 18H), 1,53 (d, J = 7 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,52 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 6, 4 y 1 Hz, 2H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

EJEMPLO 20

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (70 %) a partir de 3-fluoro-4-tridecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 8b)

siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Compuesto intermedio 3c seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,93-0,82 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,36 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,55 (dd, J = 13 y 6 Hz, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 4,33 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,66-6,41 (m, 1H), 8,41 (s a, 1H).

EJEMPLO 21

Ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 10 A una solución de 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 20, 2379 mg, 7,01 mmol) en etanol (60 ml) se añadió hidróxido sódico (981 mg, 24,53 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, se añadió agua y el pH se disminuyó a 2 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. El
- 15 sólido formado se filtró, se lavó con agua (x 3) y se secó para producir el compuesto del título (2097 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 312 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,92-0,75 (m, 3H), 1,23 (m, 20H), 1,52-1,41 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,75-6,52 (m, 1H), 11,34-11,16 (m, 1H).

20 EJEMPLO 22

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

- A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 100 mg, 0,32 mmol) en una mezcla 2,5:1 de metanol/DCM (2,1 ml) se añadieron DCC (74,2 mg, 0,36 mmol) y 4-DMAP (1,96 mg,
- 25 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La

mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (71 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): 326 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,53 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,62-6,49 (m, 1H), 8,39 (s a, 1H).

EJEMPLO 23

10 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de isopropilo**

A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 125 mg, 0,4 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadieron EDC·HCl (92 mg, 0,48 mmol), 4-DMAP (59 mg, 0,48 mmol) e isopropanol (0,05 ml, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La
15 mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (22 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,93-0,82 (m, 3H), 1,41-1,19 (m, 23H), 1,60-1,48 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 5,20 (quint, J = 6 Hz, 1H), 6,59-6,45 (m, 1H), 8,32 (s a, 1H).

EJEMPLO 24

25 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 100 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadieron cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,28 mmol) y DMF (4 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se agitaron el
 5 cloruro de 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carbonilo resultante (106 mg, 0,32 mmol) y *tert*-butanol (1,83 ml, 19,28 mmol) a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el
 10 disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (22 mg, 19 %).

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, MeOD) 0,86-0,96 (m, 3H), 1,31 (m, 20H), 1,55 (s,
 15 11H), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 5 Hz, 1H).

EJEMPLO 25

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de ciclohexilo

A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 110 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron EDC·HCl
 20 (81 mg, 0,42 mmol) y 4-DMAP (52 mg, 0,42 mmol) seguido de ciclohexanol (37 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio,
 25 se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó

por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir el compuesto del título (14 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 394 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,92-0,74 (m, 3H), 1,24 (d, J = 9 Hz, 24H),
 5 1,42-1,30 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 4H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,95-4,78 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 1H), 11,36 (s a, 1H).

EJEMPLO 26

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

Obtenido (48 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-
 10 carboxílico (Ejemplo 21) y fenilmetanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 402 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,43-1,56 (m,
 15 2H), 2,34-2,48 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,47-6,62 (m, 1H), 7,27-7,52 (m, 5H), 8,36 (s, 1H).

EJEMPLO 27

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (51 %) a partir de ácido
 20 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 2,2,2-trifluoroetanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,55 (m,
 25 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 4,65 (c, J = 8 Hz, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 8,41 (s a,

1H).

EJEMPLO 28

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (40 %) a partir de ácido
 5 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 437 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,94-0,79 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,55-1,48 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,74 (s, 4H), 3,95-3,83 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 2H), 6,63-6,48 (m, 1H), 8,46 (s a, 1H).

EJEMPLO 29

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo

15 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (44 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

20 MS (m/z): 423 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,93-0,81 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,04 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,39 (c, J = 8 y 8 Hz, 4H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 2H), 6,64-6,50 (m, 1H), 8,61 (s a, 1H).

EJEMPLO 30

25 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-**

il)metilo

A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 150 mg, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato potásico (166 mg, 1,2 mmol) seguido de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (112 mg, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y tolueno. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (72 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 424 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,98-0,75 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,53 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,50-2,36 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,64-6,56 (m, 1H), 8,37 (s a, 1H).

EJEMPLO 31

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (41 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y N-(2-cloroacetil)-N-metilglicinato de etilo (Compuesto intermedio 2) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 9 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 469 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,97-0,78 (m, 3H), 1,38-1,20 (m, 23H), 1,61-1,49 (m, 2H), 2,40 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,20 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,57 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H).

EJEMPLO 32

5 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (37 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y etano-1,2-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 356 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,84 (m, 3H), 1,23 (s, 20H), 1,53-1,42 (m, 2H), 2,33 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,72-3,57 (m, 2H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,79-6,65 (m, 1H), 11,40 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 33

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 3-hidroxipropilo

Obtenido (54 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y propano-1,3-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol y a continuación hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 370 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,93 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,97 (quint, $J = 6$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2,36-2,44 (m, 2H), 3,77 (c, $J = 6$ Hz, 2H), 4,38-4,50 (m, 2H), 6,57 (dd, $J = 4,6$ y $3,6$ Hz, 1H), 8,38 (s,

1H).

EJEMPLO 34

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-hidroxibutilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (27 %) a partir de ácido
 5 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y butano-1,4-diol (10
 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el
 Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía
 ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 384 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H),
 1,49-1,58 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,40 (t, J = 8 Hz,
 2H), 3,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 4 Hz, 1H), 8,44
 (s a, 1H).

EJEMPLO 35

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 5-hidroxipentilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (58 %) a partir de ácido
 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y pentano-1,5-diol (10
 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el
 Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía
 20 ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 398 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H),
 1,46-1,56 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,77 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,40 (t, J =
 8 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 4 Hz, 1H),
 25 8,41 (s a, 1H).

EJEMPLO 36**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 6-hidroxihexilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (59 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y hexano-1,6-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 412 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H), 1,64-1,40 (m, 8H), 1,74 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 4 Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H).

EJEMPLO 37**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 7-hidroxiheptilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (61 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y heptano-1,7-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 426 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, 20H), 1,35-1,47 (m, 6H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,73 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 4 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H).

EJEMPLO 38**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 8-hidroxioceto**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (63 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y octano-1,8-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 440 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,46 (m, 30H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,71 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 4 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H).

10 EJEMPLO 39

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (26 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 1,9-nonanodiol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 454 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,80-0,95 (m, 3H), 1,29 (d, J = 27,7 Hz, 30H), 1,55 (c, J = 8,4, 7,6 Hz, 4H), 1,72 (quint, J = 6,7 Hz, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,51-6,58 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

EJEMPLO 40

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxi-propilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (26 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y propano-1,2,3-triol (10

equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 386 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,90-0,78 (m, 3H), 1,24 (m, 20H), 1,47 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,71 (c, J = 6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11 y 6 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 11,37 (m, 1H)

EJEMPLO 41

10 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo**

- A una solución de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 200 mg, 0,64 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron EDC·HCl (148 mg, 0,77 mmol) y 4-DMAP (94 mg, 0,77 mmol) seguido de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (122 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
- 15 durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida
- 20 (hexanos/EtOAc) para producir 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (79 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 474 [M + 1]⁺.

- RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,97-0,78 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,54 (c, J = 9 y 7 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 13 y 2 Hz, 2H), 4,46-4,33 (m,
- 25 2H), 4,98-4,85 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,63-6,47 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H),

7,59-7,50 (m, 2H), 8,62 (s a, 1H).

A una solución de 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (76 mg, 0,16 mmol) en THF (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (8 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite® lavando con metanol varias veces. El filtrado y los lavados se combinaron y los disolventes se evaporaron para producir el compuesto del título (58 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 386 [M + 1]⁺.

10 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32-1,15 (m, 20H), 1,54-1,41 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,72 (c, J = 6 Hz, 1H), 4,26-4,01 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 1H).

EJEMPLO 42

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo

Obtenido en forma de una cera de color blanco (40 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etan-1-ol) (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 488 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,98-0,76 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,59-1,48 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,85-3,56 (m, 14H), 4,41 (dd, J = 5 y 4 Hz, 2H), 6,57-6,40 (m, 1H), 9,71 (s a, 1H).

25 EJEMPLO 43

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (37 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y 2-(2-etoxietoxi)etanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25
5 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 428 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,96-0,75 (m, 3H), 1,35-1,13 (m, 23H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,54 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H),
10 3,74-3,68 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H).

EJEMPLO 44**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (47 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).
15

MS (m/z): 442 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,96-0,81 (m, 3H), 1,36-1,20 (m, 26H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,61 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,90 (quint, J = 6 Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H).
20

EJEMPLO 45**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((terc-**

butoxicarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color gris (60 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-cloroetilo y *terc*-butilo (Compuesto intermedio 9) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 456 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 20H), 1,49 (s, 9H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,59 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,58 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,93 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H).

EJEMPLO 46**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((noniloxi)carbonil)oxi)etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (45 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-cloroetilo y nonilo (Compuesto intermedio 10) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,83-0,91 (m, 6H), 1,16-1,37 (m, 32H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,64-1,70 (m, 2H), 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,10-4,21 (m, 2H), 6,54-6,64 (m, 1H), 6,98 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).

EJEMPLO 47**3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (63 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-

cloroetilo y ciclohexilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 482 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,19-1,39 (m, 20H), 1,42-1,57 (m, 5H), 1,61 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,63 (tt, J = 9 y 4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 5 y 4 Hz, 1H), 6,98 (c, J = 7 Hz, 1H), 8,73 (s a, 1H).

EJEMPLO 48

- 10 **3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((benciloxi)carbonil)oxi)etilo**

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (15 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de bencilo y (1-cloroetilo) (Compuesto intermedio 11) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

- 15 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,34 (m, 20H), 1,53 (quint, J = 7 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,00 (c, J = 5 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H), 8,48 (s, 1H).

EJEMPLO 49

- 3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo**

- Obtenido en forma de un aceite transparente (22 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-cloroetilo

y (2-metoxietilo) (Compuesto intermedio 6) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21-1,34 (m, 20H), 1,53
5 (quint, J = 7 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 4,25-4,34 (m, 1H), 6,59 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,98 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H).

EJEMPLO 50

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3- 10 hidroxipropoxi)carbonil)oxi)etilo

Una mezcla de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21, 200 mg, 0,64 mmol), carbonato de 3-(benciloxi)propilo y (1-cloroetilo) (Compuesto intermedio 12, 210 mg, 0,77 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,60 mmol) en ACN (5 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de
15 enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) para producir 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-
20 carboxilato de 1-(((3-(benciloxi)propoxi)carbonil)oxi)etilo (46 mg, 13 %).

MS (m/z): 565 $[\text{M} + 18]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 12 Hz, 20H),
1,46-1,57 (m, 2H), 1,61 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,46-6,74 (m,
25 1H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 8,36 (s, 1H).

A una solución de 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1-(((3-(benciloxi)propoxi)carbonil)oxi)etilo (46 mg, 0,08 mmol) en THF (4 ml) se añadió Pd al 10 %/C (9 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico) para producir el compuesto del título (29 mg, 75 %).

MS (m/z): 475 [M + 18]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 12,6 Hz, 20H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,92 (quint, J = 6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,33 (sept., J = 5,9 y 5,4 Hz, 2H), 6,55-6,64 (m, 1H), 6,97 (c, J = 5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H).

EJEMPLO 51

3-Fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (27 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 21) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 516 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91-0,84 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 23H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H), 3,52 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,98 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H).

EJEMPLO 52**Ácido 3-fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (89 %) a partir de 3-fluoro-4-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 13c)

5 siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

MS (m/z): 326 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,82-0,89 (m, 3H), 1,23 (s, 22H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,63-6,67 (m, 1H), 11,25 (s, 1H).

EJEMPLO 5310 **Ácido 3-fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (51 %) a partir de 3-fluoro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 14b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 338 [M - 1]⁻.

15 RMN ¹H δ (600 MHz, DMSO-*d*₆): 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,28 (m, 24H), 1,41-1,50 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,63 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).

EJEMPLO 54**Ácido 3-fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

20 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (77 %) a partir de 3-fluoro-4-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 15b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 366 [M + 1]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,17-1,32 (m, 28H), 1,40-1,52 (m, 2H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 11,18 (s, 1H).

EJEMPLO 55**Ácido 5-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un aceite oscuro (29 %) a partir de 5-dodecil-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 16b) siguiendo el
 5 procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 298 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,28 (m, 18H), 1,52-1,70
 10 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

EJEMPLO 56**Ácido 3-cloro-4-decil-1H-pirrol-2-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-4-decil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 17b, 174 mg, 0,58 mmol) en etanol (3 ml) y agua
 15 (0,6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (97 mg, 2,32 mmol) y la reacción se agitó a 78 °C durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron parcialmente a presión reducida, se añadió agua y el pH se ajustó a 1-2 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado se filtró, se aclaró con agua y se secó para producir el compuesto del título
 20 (130 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 286/288 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,84 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,23 (s, 14H), 1,53 -
 1,41 (m, 2H), 2,34 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

EJEMPLO 57

25 **Ácido 3-cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido (80 %) a partir de 3-cloro-4-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 18b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 300, 302 [M + 1/M + 3]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18-1,35 (m, 16H), 1,48 (quint, J = 8 y 7 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 11,68 (s, 1H).

EJEMPLO 58

Ácido 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (20 %) a partir de 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 19b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56. El sólido de color pardo resultante se trituroó con dietil éter, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título.

- 15 MS (m/z): 314 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (m, J = 8,0 Hz, 18H), 1,53-1,40 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

EJEMPLO 59

3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (42 %) a partir de ácido 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 58) y nonano-1,9-diol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25.

- 25 MS (m/z): 457 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,27 (m, 12H), 1,30-1,36 (m, 10H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 8H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H).

5 EJEMPLO 60

3-Cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (36 %) a partir de ácido 3-cloro-4-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 58) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 25.

10 MS (m/z): 439 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 15,8$ Hz, 18H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 9,9$ Hz, 4H), 2,51-2,28 (m, 2H), 3,99-3,79 (m, 2H), 4,46-4,34 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H).

EJEMPLO 61

15 **Ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 20b, 35 mg, 0,10 mmol) en metanol (1,5 ml) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,41 ml, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 45 °C. El metanol se retiró a presión reducida, se añadió agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de solución 2 N de ácido clorhídrico. El sólido de color blanco formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (25 mg, 75 %).

MS (m/z): 328 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22-1,26 (m, 20H), 1,41-1,44 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 10,5 (s a, 1H).

25

EJEMPLO 62**Ácido 3-cloro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (29 %) a partir de 3-cloro-4-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 21b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 356 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,91-0,79 (m, 3H), 1,23 (m, 24H), 1,52-1,43 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 6,77 (s, 1H).

EJEMPLO 63**Ácido 3-cloro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (66 %) a partir de 3-cloro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 22b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 370 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,29-1,18 (m, 26H), 1,47 (quint, J = 2 Hz 2H), 2,34 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 11,66 (s a, 1H).

EJEMPLO 64**Ácido 3-cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 23b, 30 mg, 0,095 mmol) en etanol (1,5 ml) y agua (0,25 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (21 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. El disolvente se retiró, se añadieron EtOAc y agua y el pH se hizo ácido mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del

residuo por cromatografía ultrarrápida inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (14 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 300/302 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,94 (m, 3H), 1,19-1,40 (m, 16H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 2H), 6,02 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H).

EJEMPLO 65

Ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (33 %) a partir de 3-
10 cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 24e) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 64 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 314/316 [M + 1/M + 3]⁺.

- 15 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,22-1,36 (m, 18H), 1,61 (quint, J = 8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H).

EJEMPLO 66

Ácido 3-cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 20 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (26 %) a partir de 3-cloro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 25b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol).

- 25 MS (m/z): 328/330 [M + 1, Cl]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,86-0,90 (m, 3H), 1,15-1,26 (m, 20H), 1,49-1,67 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

EJEMPLO 67

Ácido 3-cloro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 5 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (69 %) a partir de 3-cloro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 26b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 64 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico).
- 10 MS (m/z): 342/344 $[\text{M} + 1]^+$.
- RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 22H), 1,61 (quint, $J = 8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6,02 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,86 (s a, 1H).

EJEMPLO 68

Ácido 3-bromo-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (13 %) a partir de 3-bromo-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 27b) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12. El producto en bruto obtenido se lavó con dietil éter y se filtró para dar el compuesto del título.
- 20 MS (m/z): 370, 372 $[\text{M} - 1]^+$.
- RMN ^1H δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$): 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,26 (m, 20H), 1,47 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

EJEMPLO 69

Ácido 1-butil-3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 25 A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite de

parafina, 30 mg, 0,75 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 20, 200 mg, 0,58 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió 1-yodobutano (135 mg, 0,73 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La
 5 mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3) y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó usando el Sistema de Purificación SP1® (DCM/metanol) para dar 1-butil-3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (75 mg, 33 %)
 10 en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 396 [M + 1]⁺.

Se obtuvo ácido 1-butil-3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (22 %) a partir de 1-butil-3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo
 15 21. El producto en bruto se trituró con hexano para dar el compuesto del título.

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (600 MHz, CDCl₃): 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 23,3 Hz, 20H), 1,52 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

20 EJEMPLO 70

Ácido 3-fluoro-1-isopropil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (4 %) a partir de 3-fluoro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 20) y 2-yodopropano siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 69.

25 MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (600 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,53 (dc, $J = 17,5, 10,1, 8,8$ Hz, 2H), 2,39 (t, 2H), 5,29 (m, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H).

EJEMPLO 71

5 **Ácido 4-(deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (19 %) a partir de 4-(deciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 28d) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21. El sólido se trituro con metanol, se filtró y se secó para producir el compuesto del

10 título.

MS (m/z): 284 $[\text{M} - 1]^-$.

RMN ^1H δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,82-0,91 (m, 3H), 1,22-1,31 (m, 12H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 10,98 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 72

Ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (20 %) a partir de 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 29) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21. El sólido en bruto se trituro con metanol, se filtró y se secó para producir el

20 compuesto del título.

MS (m/z): 298 $[\text{M} - 1]^-$.

RMN ^1H δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,17-1,43 (m, 16H), 1,55-1,71 (m, 2H), 3,84 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,62 (s, 3H), 11,09 (s a,

25 1H).

EJEMPLO 73**Ácido 4-(dodeciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (81 %) a partir de 4-(dodeciloxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 30) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21. El sólido en bruto se trituroó con hexanos y dietil éter, se filtró y se secó para producir el compuesto del título.

MS (m/z): 312 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,29 (m, 16H), 1,31-1,35 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 12,51 (s, 1H).

EJEMPLO 74**Ácido 3-fluoro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido (30 %) a partir de 3-fluoro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 31) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 328 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16-1,43 (m, 20H), 1,71 (dt, J = 14,6, 6,7 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

EJEMPLO 75**Ácido 3-fluoro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (72 %) a partir de

3-fluoro-4-tridecoxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 32) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 340 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,82-0,88 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 20H), 1,31-
5 1,41 (m, 2H), 1,63 (quint, J = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,61 (t, J =
4,0 Hz, 1H), 11,08 (s a, 1H), 12,48 (s a, 1H).

EJEMPLO 76

Ácido 4-(dodeciltio)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (58 %) a partir de
10 4-(dodeciltio)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio
33b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo
21.

MS (m/z): 328 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,82-0,88 (m, 3H), 1,18-1,26 (m, 18H),
15 1,28-1,36 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J =
3,6 Hz, 1H), 11,79 (s a, 1H), 12,68 (s a, 1H).

EJEMPLO 77

Ácido 3-cloro-4-(noniloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido (75 %) a partir de 3-cloro-4-(noniloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de
20 metilo (Compuesto intermedio 34d) siguiendo el procedimiento experimental
que se describe en el Ejemplo 12.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,77-1,05 (m, 3H), 1,22-1,54 (m, 12H), 1,73
(quint, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H).

EJEMPLO 78

Ácido 3-cloro-4-(deciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (70 %) a partir de 3-cloro-4-(deciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 35) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 300 [M - 1]⁻.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83-0,88 (m, 3H), 1,20-1,34 (m, 12H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,65 (quint, J = 6,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 11,52 (s a, 1H), 12,60 (s a, 1H).

EJEMPLO 79

Ácido 3-cloro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

- 10 Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (43 %) a partir de 3-cloro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 36) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 314 [M - 1]⁻.

- 15 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83-0,88 (m, 3H), 1,21-1,32 (m, 16H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,64 (quint, J = 6,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,51 (s a, 1H), 12,61 (s a, 1H).

EJEMPLO 80

Ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

- 20 Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (67 %) a partir de 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 37) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 328 [M - 1]⁻.

- 25 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83-0,89 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 16H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,63 (quint, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 10,79 (s a, 1H).

EJEMPLO 81**3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (34 %) a partir de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80) y 2,2,2-trifluoroetan-
 5 1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,97 (m, 3H), 1,16-1,50 (m, 18H), 1,71-
 1,86 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J =
 10 3,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

EJEMPLO 82**3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 9-hidroxinonilo**

Obtenido en forma de un sólido de color gris (30 %) a partir de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80) y nonano-1,9-diol (10
 15 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,93 (m, 3H), 1,17-1,49 (m, 28H), 1,49-
 1,63 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 4H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H),
 20 4,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H).

EJEMPLO 83**3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo**

Obtenido en forma de un sólido de color gris (10 %) a partir de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80) y 2-(2-etoxietoxi)etan-
 25 1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25

seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 446 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,84-0,94 (m, 3H), 1,15-1,51 (m, 21H), 1,76 (dt, J = 14,5, 6,6 Hz, 2H), 3,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,42-4,46 (m, 2H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H).

EJEMPLO 84

3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

Obtenido (17 %) a partir de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80) y propano-1,2,3-triol (10 equivalentes) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (dietil éter/metanol).

MS (m/z): 404/406 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,37 (m, 16H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,76 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,12 (s a, 1H), 3,72 (dd, J = 11 y 6 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 11 y 4 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,05 (quint, J = 6 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11 y 6 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11 y 5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,75 (s a, 1H).

EJEMPLO 85

3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un aceite pálido (53 %) a partir de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80) y carbonato de 1-cloroetilo e

isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

MS (m/z): 477 [M + 17]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃) 0,83-0,93 (m, 59H), 1,20-1,52 (m, 24H), 1,63 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,70-1,83 (m, 2H), 3,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,90 (quint, J = 6,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H).

EJEMPLO 86

- 10 **3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo**

- Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (12 %) a partir de 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico ácido (Ejemplo 80) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN
15 conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico).

MS (m/z): 551 [M + 17]⁺.

- 20 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 18H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,53 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,30-4,35 (m, 2H), 6,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).

EJEMPLO 87

- 25 **3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-hidroxipropoxi)carbonil)oxi)etilo**

A una suspensión de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80, 127 mg, 0,385 mmol) y trietilamina (161 μ l, 1,16 mmol) en ACN (2,5 ml) se añadió carbonato de 3-(benciloxi)propilo y (1-cloroetilo) (Compuesto intermedio 12, 158 mg, 0,58 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. A continuación se retiró el disolvente y la purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) dio 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-(benciloxi)propoxi)carbonil)oxi)etilo (100 mg, 46 %) en forma de un aceite transparente.

MS (m/z): 583/585 [M + 17/M + 19]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 20H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,98 (quint, J = 6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,53 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,59 (c, J = 5 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 8,60 (s a, 1H).

A una solución de 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((3-(benciloxi)propoxi)carbonil)oxi)etilo (95 mg, 0,168 mmol) en THF (5 ml) se añadió Pd al 10 %-C (18 mg, 0,017 mmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación sobre una capa de Celite® y el disolvente se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (60 mg, 75 %) en forma de un aceite transparente.

MS (m/z): 493/495 [M + 17/M + 19]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,38 (m, 18H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,76 (quint, J = 7 Hz, 2H), 1,92

(quint, $J = 6$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,28-4,40 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,96 (c, $J = 5$ Hz, 1H), 8,70 (s a, 1H).

EJEMPLO 88

3-Cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Una mezcla de ácido 3-cloro-4-(dodeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 80, 100 mg, 0,30 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (70 mg, 0,36 mmol) y carbonato potásico (63 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua y DCM, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (x1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (69 mg, 51 %).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3) 0,75-1,02 (m, 3H), 0,98-1,52 (m, 18H), 1,64-1,88 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H).

EJEMPLO 89

Ácido 3-cloro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color gris claro (37 %) a partir de 3-cloro-4-(trideciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 38) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 344/346 [$M + 1/M + 3$] $^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,22-1,53 (m, 20H), 1,68-1,77 (m, 2H), 3,89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6,60 (s a, 1H).

EJEMPLO 90

Ácido 3-cloro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (85 %) a partir de 3-cloro-4-(tetradeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 39) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

5 MS (m/z): 358/360 [M + 1/M + 3]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,18-1,30 (m, 20H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,64 (quint, J = 6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

EJEMPLO 91**10 Ácido 3-fluoro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (63 %) a partir de 3-fluoro-4-pentadecanoil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 14a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

15 MS (m/z): 352 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,81-0,88 (m, 3H), 1,17-1,31 (m, 18H), 1,45-1,58 (m, 4H), 2,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

EJEMPLO 92**20 Ácido 4-(12-etoxidodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (25 %) a partir de 4-(12-bromododecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 40c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico).

25

MS (m/z): 342 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, MeOD): 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,31 (s, 16H), 1,63-1,49 (m, 4H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,56-3,38 (m, 4H), 6,58 (d, J = 5 Hz, 1H).

EJEMPLO 93

5 **Ácido 3-fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (49 %) a partir de 3-fluoro-4-(2-fluorotridecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 41c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (dietil éter/metanol).

MS (m/z): 330 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CD₃OD): 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,29 (s, 18H), 1,51-1,66 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 22 y 6 Hz, 2H), 4,47-4,72 (m, 1H), 6,68 (d, J = 5 Hz, 1H).

15 EJEMPLO 94

Ácido 4-(2,2-difluorotridecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución enfriada (0 °C) de 4-(2,2-difluorotridecanoil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 42, 88 mg, 0,23 mmol) en TFA (1,5 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (0,11 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el ácido trifluoroacético a presión reducida y el producto en bruto se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con acuosa solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El semisólido de color pardo resultante

se disolvió en etanol (1 ml), se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,14 ml, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío, se añadió agua y el pH de la solución se ajustó a 2-3 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla de
 5 reacción se extrajo a continuación con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo
 10 ambos un 0,01 % de ácido fórmico) para producir el producto del título (6 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (m/z): 348 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CD₃OD): 1,01-0,82 (m, 3H), 1,29 (s, 16H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,80 (dc, J = 17 y 8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 16 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 5 Hz, 1H).

15 EJEMPLO 95

Ácido 4-(3,3-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color pardo (88 %) a partir de 4-(3,3-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 43d) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo
 20 12.

MS (m/z): 326 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,79-0,88 (m, 9H), 1,21 (m, 16H), 1,32-1,41 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 6,51-6,74 (m, 1H), 11,20 (s, 1H).

EJEMPLO 96

25 **Ácido 4-((2,2-dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (14 %) a partir de 4-((2,2-dimetiltridecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 44e) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por HPLC-MS preparativa (gradiente de agua a ACN/metanol 1:1).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,91 (m, 3H), 0,96 (s, 6H), 1,22-1,33 (m, 20H), 3,56 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

EJEMPLO 97

Ácido 4-((2,2-difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (82 %) a partir de 4-((2,2-difluorotetradecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 45c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 18H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 13,0$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).

EJEMPLO 98

Ácido 4-((2,2-difluoroundecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (52 %) a partir de 4-((2,2-difluoroundecil)oxi)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 46c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12. El producto en bruto se trituroó con hexano, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,79-0,89 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 12H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 6,76 (t, $J = 4,0$ Hz,

1H), 11,26 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).

EJEMPLO 99

Ácido 3-cloro-4-((2-fluorotetradecil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (49 %) a partir de 3-cloro-4-((2-fluorotetradecil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 47b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

MS (m/z): 374 [M - 1]⁻.

RMN ¹H δ (400 MHz, MeOD): 0,85-0,93 (m, 3H), 1,21-1,55 (m, 20H), 1,61-1,80 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,62-4,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H).

EJEMPLO 100

Ácido 3-cloro-4-((9-etoxinonil)oxi)-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (20 %) a partir de 3-cloro-4-(9-etoxinonoxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 48c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/ACN conteniendo ambos un 0,01 % de ácido fórmico) y cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol).

MS (m/z): 332 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25-1,39 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,57 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 101

Ácido 3-metil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (87 %) a partir de 3-metil-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 49b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

5 MS (m/z): 308 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,86 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24 (s, 20H), 1,50 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,46 (m, 2H), 6,66 (d, J = 3 Hz, 1H).

EJEMPLO 102**Ácido 4-(2,2-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico**

10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (98 %) a partir de 4-(2,2-dimetildodecil)-3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 50c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 1 usando metanol como disolvente para la reacción y DCM como disolvente para la extracción final.

15 MS (m/z): 326 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85 (s, 6H), 0,86-0,94 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 2,31 (s, 2H), 6,58-6,64 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

EJEMPLO 103**3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**

20 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (30 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 72) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,22-1,48 (m, 16H), 1,66-

1,82 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,65 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

EJEMPLO 104

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

5 Obtenido en forma de un sólido (18 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 72) y 2-(2-etoxietoxi)etanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

10 MS (m/z): 416 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 14H), 1,37-1,45 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 3,53 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,91 (t, J = 7 Hz, 2H); 4,42-4,45 (m, 2H), 6,43-6,46 (m, 1H), 8,29 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 105

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-
((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (50 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 72) y carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 430 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 20H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 7$ Hz, 2H),

4,90 (sept., J = 6 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 4 Hz, 2H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

EJEMPLO 106

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (23 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 72) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-metoxietilo) (Compuesto intermedio 6) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (usando hexanos/DCM y hexanos/dietil éter como eluyentes).

MS (m/z): 463 [M + 18]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,17-1,47 (m, 16H), 1,62 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,20-4,38 (m, 2H), 6,50 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 6,98 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

EJEMPLO 107

3-Fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (14 %) a partir de ácido 3-fluoro-4-(undeciloxi)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 72) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter) y cromatografía en fase inversa (agua/ACN ambos con un 0,5 % de ácido

fórmico).

MS (m/z): 504 [M + 1]⁺ y 521 [M + 17]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24-1,35 (m, 14H), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H),
 5 3,53 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,91 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,32 (ddd, J = 6, 4 y 1 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

EJEMPLO 108

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (29 %) a partir de ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 61) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (usando hexanos/DCM y hexanos/EtOAc como eluyentes).

15 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,83-0,92 (m, 3H), 1,22-1,39 (m, 20H), 1,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,41-2,49 (m, 2H), 4,66 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

EJEMPLO 109

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo

20 Obtenido (13 %) a partir de ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 61) y 2-(2-etoxietoxi)etanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 444/446 [M + 1/M + 3]⁺.

25 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H),

1,24-1,36 (m, 20H), 1,54 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,54 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 6,68 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,09 (s a, 1H).

EJEMPLO 110

5 **3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato** de 1-
((isopropoxycarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (55 %) a partir de ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 61) y carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 458/460 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,35 (m, 26H), 1,53 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,40-2,47 (m, 2H), 4,90 (sept., $J = 6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,98 (c, $J = 5$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

EJEMPLO 111

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de **1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (29 %) a partir de ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 61) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-metoxietilo) (Compuesto intermedio 6) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (usando hexanos/EtOAc y hexanos/DCM como eluyentes).

25 MS (m/z): 491 [M + 17]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,43 (m, 20H), 1,54 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 2,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,17-4,40 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,99 (c, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).

5 EJEMPLO 112

3-Cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (15 %) a partir de ácido 3-cloro-4-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 61) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa.

MS (m/z): 532 $[\text{M} + 1]^+$ y 549 $[\text{M} + 17]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,26-1,36 (m, 20H), 1,55 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,40-2,46 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,98 (c, $J = 5$ Hz, 1H), 8,96 (s, 1H).

EJEMPLO 113

20 3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (55 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 65) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/DCM).

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,39 (m, 18H), 1,61 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 4,65 (c, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,03 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).

EJEMPLO 114

5 **3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2-(2-etoxietoxi)etilo**

Obtenido (33 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 65) y 2-(2-etoxietoxi)etanol siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc).

10 MS (m/z): 430/432 [$M + 1/M + 3$] $^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,22-1,36 (m, 18H), 1,60 (quint, $J = 7$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,53 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,89 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 115

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-((isopropoxicarbonil)oxi)etilo

Obtenido en forma de un aceite de color pardo (56 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 65) y carbonato de 1-cloroetilo e isopropilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/dietil éter).

MS (m/z): 444 [M] $^+$.

25 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,86-0,93 (m, 3H), 1,23-1,28 (m, 18H), 1,30 (dd, $J = 6,2, 1,4$ Hz, 6H), 1,56-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 2,54 (t,

J = 7,6 Hz, 2H), 4,82-5,00 (m, 1H), 5,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).

EJEMPLO 116

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 1-(((2-metoxietoxi)carbonil)oxi)etilo

Obtenido (25 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 65) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-metoxietilo) (Compuesto intermedio 6) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (usando hexanos/dietil éter y hexanos/DCM como eluyentes).

MS (m/z): 477, 479 [M + 17, M + 19]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,82-0,95 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 18H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,95-6,00 (m, 1H), 6,97 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 117

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 4-oxo-3,5,8,11-tetraoxatridecan-2-ilo

Obtenido en forma de un aceite (27 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 65) y carbonato de 1-cloroetilo y (2-(2-etoxietoxi)etilo) (Compuesto intermedio 7) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 8 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (usando DCM/metanol y hexanos/dietil éter como eluyentes).

MS (m/z): 535,537 [M + 17, M + 19]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H),
1,24-1,41 (m, 18H), 1,56-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,55 (t, J =
7,7 Hz, 2H), 3,52 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,71-3,77 (m, 2H),
5 4,28-4,39 (m, 2H), 5,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 5,4 Hz, 1H), 8,72 (s,
1H).

EJEMPLO 118

3-Cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

Obtenido (27 %) a partir de ácido 3-cloro-5-dodecil-1H-pirrol-2-
10 carboxílico (Ejemplo 65) y propano-1,2,3-triol (10 equivalentes) siguiendo el
procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 25 seguido de la
purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida
(hexanos/EtOAc).

MS (m/z): 388/390 [M + 1/M + 3]⁺.

15 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,17-1,36 (m, 18H), 1,60
(quint, J = 7 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11 y 6 Hz, 1H), 3,78
(dd, J = 11 y 4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,34 (dd, J
= 11 y 6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 11 y 5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,88 (s
a, 1H).

20 EJEMPLO 119

Ácido 3-fluoro-5-undecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido (75 %) a partir de 3-fluoro-5-undecil-1H-
pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 51) siguiendo el
procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

25 MS (m/z): 284 [M + 1]⁺.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,21-1,39 (m, 16H), 1,60 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,78 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H).

EJEMPLO 120

5 **Ácido 3-fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido (75 %) a partir de 3-fluoro-5-tridecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 52b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 312 $[\text{M} + 1]^+$.

10 RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,81-0,92 (m, 3H), 1,21-1,40 (m, 20H), 1,53-1,69 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,74 – 5,81 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

EJEMPLO 121

Ácido 3-fluoro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxílico

15 Obtenido en forma de un sólido de color pardo claro (63 %) a partir de 3-fluoro-5-tetradecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 53) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 64.

MS (m/z): 326 $[\text{M} + 1]^+$.

RMN ^1H δ (400 MHz, CDCl_3): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,19-1,36 (m, 22H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 5,77 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,53 (s a,
20 1H).

EJEMPLO 122

Ácido 3-fluoro-5-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanquecino (66 %) a partir de 3-fluoro-5-pentadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 54)
25 siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 340 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,34 (m, 24H), 1,51-1,62 (m, 2H), 2,45-2,54 (m, 2H), 5,71 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H).

EJEMPLO 123

5 **Ácido 3-fluoro-5-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (79 %) a partir de 3-fluoro-5-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 55) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase
10 inversa (agua/metanol).

MS (m/z): 354 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14-1,30 (m, 26H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

EJEMPLO 124

15 **Ácido 3-fluoro-5-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (81 %) a partir de 3-fluoro-5-heptadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 56) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase
20 inversa (agua/metanol).

MS (m/z): 368 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,28 (m, 28H), 1,45-1,57 (m, 2H), 2,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H).

25 EJEMPLO 125

Ácido 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (14 %) a partir de 3-fluoro-5-octadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 57) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21
5 seguido de la purificación del producto en bruto por cromatografía en fase inversa (agua/metanol).

MS (m/z): 382 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 30H),
1,53-1,66 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,37 (s,
10 1H).

EJEMPLO 126**Ácido 3-fluoro-5-nonadecil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (67 %) a partir de 3-fluoro-5-nonadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 58)
15 siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 396 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,30 (m, 32H),
1,48-1,57 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 5,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H),
12,19 (s, 1H).

EJEMPLO 127**Ácido 3-cloro-5-(2,2-dimetildodecil)-1H-pirrol-2-carboxílico**

A una solución de 3-cloro-5-(2,2-dimetildodecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 59b, 115 mg, 0,32 mmol) en etanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido sódico (39 mg, 0,97 mmol) y la mezcla
25 resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente orgánico se evaporó, se

añadió agua y el pH se ajustó a pH = 2 mediante la adición de solución 1 M de ácido clorhídrico. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (82 mg, 74 %).

MS (m/z) 342 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,78 (s, 6H), 0,83-1,02 (m, 3H), 1,07-1,16 (m, 2H), 1,16-1,35 (m, 16H), 2,36 (s, 2H), 5,69 (s, 1H).

EJEMPLO 128

Ácido 3-cloro-5-(3,3-difluorododecil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (59 %) a partir de 3-cloro-5-(3,3-difluorododecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 60c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 64.

- RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 12H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,06 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,04 (s a, 1H).

EJEMPLO 129

Ácido 3-ciano-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (71 %) a partir de 3-ciano-5-dodecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 61) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 12.

MS (m/z): 305 [M + 1]⁺.

RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆): 0,81-0,88 (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 18H), 1,48-1,59 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 6,36 (s, 1H).

EJEMPLO 130

- 25 **Ácido 3-cloro-5-dodecil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (75 %) a partir de 3-cloro-5-dodecil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 62) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 56.

MS (m/z): 328 [M + 1]⁺.

- 5 RMN ¹H δ (400 MHz, CDCl₃): 0,86-0,90, (m, 3H), 1,21-1,43 (m, 18H), 1,52-1,66 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,96 (s, 1H).

EJEMPLO 131

Ácido 3-fluoro-5-(14-fluorotetradecil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (38 %) a partir de 3-fluoro-5-(14-fluorotetradecil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 63b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 56 seguido de la purificación por HPLC-MS preparativa (gradiente de agua a ACN/metanol 1:1).

MS (m/z): 344 [M + 1]⁺.

- 15 RMN ¹H δ (400 MHz, Metanol-*d*₄): 1,25-1,44 (m, 20H), 1,53-1,74 (m, 4H), 2,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H).

EJEMPLO 132

Ácido 3-fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxílico

- Obtenido en forma de un sólido de color blanco (76 %) a partir de 3-fluoro-4-hexadecil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (Compuesto intermedio 64b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el Ejemplo 21.

MS (m/z): 352 [M - 1]⁺.

- 25 RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,30 (m, 24H), 1,41-1,48 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 10,38-10,71 (s a, 1H).

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de inhibición *in vitro* de síntesis lipídica

Para evaluar la inhibición de la síntesis lipídica, se trató la línea celular de sebocitos humanos inmortalizados, SZ95 (estabilizada por Zouboulis, C.C. y col. *J Invest Dermatol* 1999;113:1011-20), con ácido araquidónico (AA) en presencia o ausencia del compuesto. Los lípidos se detectaron usando un fluoróforo detector de lípidos.

Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 %. A continuación, las soluciones de trabajo se diluyeron en serie 1/3 en DMSO al 100 %, y esta batería de soluciones se diluyó 1/10 en medio de cultivo, para minimizar el porcentaje del DMSO sobre las células.

Se sembraron 10k células en placas de microvaloración de 384 pocillos y se incubaron a 37 °C y un 5 % de CO₂ en DMEM/F12 complementado con un 10 % de FBS, 1,25 ng/ml de rhEGF y GA-1000 antes de la adición del compuesto y el estímulo. Después de 24 h, se añadieron los compuestos disueltos en medio de cultivo sobre las células, diluyendo las soluciones preparadas 1/40 en el volumen final del ensayo. A continuación, las células y los compuestos se preincubaron durante 30 min a 37 °C y un 5 % de CO₂. Después de esta incubación previa, se indujo la síntesis lipídica mediante una solución final 75 µM de AA, preparando una solución 10x en medio de cultivo. Finalmente, las SZ95 tratadas se incubaron durante 48 h a 37 °C y un 5 % de CO₂.

Los lípidos neutros se midieron usando AdipoRed™, adquirido en LONZA. Para hacerlo, se lavaron las células con PBS y se incubaron con una solución de AdipoRed™ (dilución final 1/80 en PBS) durante 30 min a

temperatura ambiente. Después del procedimiento de tinción, se cuantificó la intensidad de fluorescencia (FI) usando un lector de placas de fluorescencia (excitación a 485 nm; emisión 535).

La actividad de los compuestos se calculó como el % de inhibición considerando la fluorescencia máxima para las células estimuladas con AA y la fluorescencia mínima para las células sin estimular como controles.

Algunos de los acrónimos que se han usado anteriormente tienen el siguiente significado:

- AA: ácido araquidónico
- 10 DMSO: dimetilsulfóxido
- DMEM/F12: medio Eagle modificado por Dulbecco/F12
- FBS: suero bovino fetal
- rhEGF: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante
- GA: gentamicina/anfotericina
- 15 PBS: solución salina tamponada con fosfato
- FI: intensidad de fluorescencia

En la siguiente tabla, se muestran los valores de CI_{50} representados por letras de acuerdo con el valor:

- A: < 250 nM
- 20 B: 250 - < 1000 nM
- C: 1000-5000 nM
- D: > 5000 nM

Ejemplo	CI_{50} del ensayo de inhibición de síntesis lipídica (nM)

1	B
2	D
3	C
4	C
5	B
6	C
7	D
8	A
9	C
10	C
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	C

21	A
22	C
23	D
24	B
25	C
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	B
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	B
39	A
40	A

41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	D
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	B
60	C

61	A
62	B
63	B
64	A
65	A
66	A
67	B
68	B
69	C
70	C
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	C
77	A
78	A
79	A
80	A

81	A
82	A
83	B
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	C
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	B
99	A
100	B

101	C
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	B
109	B
110	A
111	A
112	A
113	C
114	C
115	A
116	A
117	A
118	B
119	A
120	A

121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	B
128	B
129	C
130	D
131	A
132	A

Tabla 1

Se puede observar a partir de la Tabla 1 que los derivados de pirrol de la presente invención son potentes inhibidores de la síntesis lipídica. Los derivados de pirrol de la invención preferentes poseen un valor de CI_{50} para la inhibición de la síntesis lipídica (determinado como se ha definido anteriormente), de menos de 1 μM (1000 nM), preferentemente de menos de 0,25 μM (250 nM). Los derivados de pirrol de la invención más preferentes poseen un valor de CI_{50} para la inhibición de la síntesis lipídica de menos de 100 nM, preferentemente de menos de 50 nM y más preferentemente de

menos de 10 nM.

En la siguiente Tabla 2, los valores de Cl_{50} para los derivados de pirrol de la invención que poseen un valor de Cl_{50} de menos de 250 nM, se representan mediante códigos de letra de acuerdo con el valor:

- 5 A+++ : < 50 nM
 A++ : 50 - < 100 nM
 A+ : 100- < 250 nM

Ejemplo	Cl_{50} del ensayo de inhibición de síntesis lipídica (nm)
8	A+
11	A+
12	A+++
13	A+++
14	A+++
15	A+++
16	A++
17	A+++
18	A+
19	A+++
21	A+++
26	A+

27	A+++
28	A++
29	A+
30	A+++
31	A+++
33	A++
34	A+
35	A+
36	A+
37	A+
39	A+++
40	A+++
41	A+++
42	A+
43	A+++
44	A+++
45	A++
47	A++
48	A+++
49	A+++

50	A+++
51	A+++
52	A+++
53	A+++
54	A+++
55	A++
56	A++
57	A+++
58	A+++
61	A+
64	A++
65	A++
66	A+
71	A+++
72	A+++
73	A+++
74	A+++
75	A+++
77	A++
78	A+++

79	A+++
80	A+++
81	A+
82	A+
84	A+
85	A+++
86	A+++
87	A+++
88	A+++
89	A+++
90	A++
92	A+++
93	A+++
94	A+
95	A+++
96	A++
97	A+
99	A+
102	A+++
103	A+++

104	A+
105	A+++
106	A+++
107	A+++
110	A+
111	A+
112	A+
115	A+
116	A++
117	A+
119	A++
120	A+++
121	A+++
122	A++
123	A++
127	A+++
128	A+++
130	A+
131	A+
132	A+++

Tabla 2

La invención también se refiere a un compuesto de la invención como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Los compuestos de invención deseados para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de comprimidos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. También se puede usar secado por microondas o radiofrecuencias para este fin.

COMBINACIONES

Los derivados de pirrol de la presente invención también se pueden combinar con otros principios activos en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejorar mediante la inhibición de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC).

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más principios activos adicionales que se conoce que son útiles en el tratamiento de una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina; más en particular en el que la afección patológica o la enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinoforma, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en

gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar, tales como,

- 5 a) Corticoides y glucocorticoides tales como beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona, budesónida, dexametasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, prednicarbato, prednisolona o prednisona;
- b) Inhibidores de la dihidrofolato reductasa, tales como metotrexato o pralatrexato;
- 10 c) Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) tales como leflunomida, teriflunomida o ASLAN-003 o LAS186323;
- d) Antagonistas de purina, tales como azatioprina, mercaptopurina o tioguanina;
- e) Antimaláricos, tales como hidroxiclороquina, cloroquina o quinacrina;
- 15 f) Inhibidores de la calcineurina, tales como ciclosporina A, tacrolimus, pimecrolimus o voclosporina;
- g) Inhibidores de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tales como micofenolato de mofetilo, ribavirina o mizoribina;
- h) Ésteres de ácido fumárico, tales como fumarato de dimetilo;
- 20 i) Derivados de la vitamina D3 tales como calcipotriol, calcitriol o tacalcitol;
- j) Retinoides, tales como tazaroteno, adapaleno, tretinoína alitretinoína, acitretina o isotretinoína;
- k) Anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF-alfa), tales como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol o golimumab;
- 25 l) Receptores solubles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), tales

- como etanorcept o CC-11050;
- m) Anticuerpo anti-receptor de interleuquina 6 (IL-6R), tal como tocilizumab, sarilumab, SA-237 o ALX-0061;
- 5 n) Anticuerpo interleuquina 12 (IL-12) / interleuquina 23 (IL-23), tal como ustekinumab;
- o) Anticuerpo anti-receptor de interleuquina 17 (IL-17R), tal como brodalumab;
- p) Anticuerpo anti-CD20 (proteína de linfocito B), tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab, ublituximab, veltuzumab, o
- 10 ocaratuzumab;
- q) Anticuerpo anti-interleuquina 5 (IL-5), tal como mepolizumab;
- r) Anticuerpo anti-receptor de interleuquina 5 (IL-5R), tal como benralizumab;
- s) Anticuerpo anti-interleuquina 13 (IL-13), tal como lebrikizumab o
- 15 tralokinumab;
- t) Anticuerpo anti-receptor de interleuquina 4 (IL-4R) / receptor de interleuquina 13 (IL-13R), tal como dupilumab;
- u) Anticuerpo anti-interleuquina 17 (IL-17), tal como secukinumab, ixekizumab o bimekizumab;
- 20 v) Un anticuerpo anti-IL-23 tal como tildrakizumab, guselkumab o risankizumab;
- w) Anticuerpo anti-receptor de interleuquina 1 (IL-1R);
- x) Anticuerpo anti-inmunoglobulina E (IgE), tal como omalizumab o quilizumab;
- 25 y) Anticuerpo anti-factor activador de linfocitos B (BAFF), tal como

- belimumab o atacicept;
- z) Anticuerpo monoclonal anti-CD19 (proteína de linfocito B), tal como blinatumomab, MEDI-551 o MOR-208;
- 5 aa) Agonistas de kappa opioides, tales como nalfurafina, nalbufina, asimadolina o CR-845;
- bb) Antagonistas del receptor de neuroquinina 1, tales como aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, orvepitant, tradipitant o serlopitant;
- cc) Inhibidores de la dihidropteroato sintasa, tales como dapsona o sulfadoxina;
- 10 dd) Antagonistas del receptor 1 de histamina (H1), tales como azelastina, ebastina, desloratadina, prometazina, mizolastina o cetirizina;
- ee) Antagonistas del receptor de cisteinil leucotrieno (CysLT), tales como montelukast, zafirlukast, tielukast o masilukast;
- ff) Antagonistas de la molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresado en células TH2 (CRTh2), tales como OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 o setipriant;
- 15 gg) Antisépticos tópicos, tales como baños acuosos de peróxido de benzofilo (BPO), triclosán, clorhexidina, violeta cristal al 0,3 % o hipoclorito sódico;
- hh) Antibióticos tales como tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, y tetraciclina) macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) o clindamicina;
- 20 ii) Ácido azelaico;
- jj) α -hidroxiácidos tales como ácido glicólico o ácido láctico;
- kk) β -hidroxiácidos tales como ácido salicílico; y
- 25 ll) Un inhibidor de PDE4 tal como apremilast.

Los derivados de pirrol de la presente invención y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina; más en particular en el que la

5 afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis

10 inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis

15 pustular.

En una realización preferente los derivados de pirrol de la presente invención y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

En una realización más preferente, los derivados de pirrol de la presente

20 invención y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

Los principios activos en el producto de combinación se pueden

25 administrar conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en

composiciones diferentes pretendidas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial mediante una ruta igual o diferente.

Se contempla que todos los principios activos se puedan administrar al mismo tiempo, o en periodos de tiempo muy cercanos. Como alternativa, uno o
5 dos principios activos se administrarían por la mañana y los demás posteriormente en el día. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se administrarían dos veces al día y los demás una vez al día, ya sea al mismo tiempo de que se produzca una de las dosificaciones de dos veces al día, o por separado. Preferentemente al menos dos, y preferentemente la totalidad, de los
10 principios activos se administrarían conjuntamente al mismo tiempo. Preferentemente al menos dos, y más preferentemente la totalidad, de los principios activos se administrarían en forma de una mezcla.

La invención también se refiere a un producto de combinación de los derivados de pirrol de la invención junto con uno o más de otros agentes
15 terapéuticos para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible a mejora mediante la inhibición de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del
20 metabolismo/función endocrina. Más en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa,
25 psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis

eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el
5 cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

La invención también incluye el uso de una combinación de los derivados de pirrol de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para la fabricación de una formulación o medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

10 La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un
15 trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia
20 mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis
25 eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis

pustular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de los derivados de pirrol de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos.

Los principios activos en las combinaciones de la invención se pueden
5 administrar mediante cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, por ejemplo por vía oral (en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc.); por vía tópica (en forma de cremas, pomadas, lociones, pulverizaciones nasales o aerosoles, etc.) o
10 mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

Los principios activos en la combinación, es decir los derivados de pirrol de la invención, y los otros principios activos opcionales se pueden administrar conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes
15 composiciones destinadas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial mediante una ruta igual o diferente.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende un derivado de pirrol de la invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro
20 principio activo útil en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis
25 en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis

palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

5 Otra ejecución de la presente invención consiste en un envase que comprende un derivado de pirrol de la invención y otro principio activo útil en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinoforma, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de
10 rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis
15 inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden los derivados de pirrol de la invención en asociación con un
20 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

 Como se usa en el presente documento, la expresión composición farmacéutica se refiere a una mezcla de uno o más de los derivados de pirrol de la invención o los profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes
25 fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición

farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Como se usa en el presente documento, un diluyente o vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo o diluyente que no causa ninguna irritación significativa al organismo y no
5 suprime la actividad biológica ni las propiedades del compuesto administrado.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de pirrol de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de una afección patológica
10 o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC), tales como las que se han descrito anteriormente.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la Acetil-CoA
15 carboxilasa (ACC), en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular, en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata,
20 acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis
25 pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné

común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular.

La invención también incluye el uso de una composición farmacéutica de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC), en particular en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre una enfermedad dermatológica, una enfermedad inflamatoria o mediada por autoinmunidad y un trastorno del metabolismo/función endocrina. Más en particular, en el que la afección patológica o enfermedad se selecciona entre acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica, piel grasa, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis pustular y pustulosis palmoplantar; preferentemente en el tratamiento de acné común, acné conglobata, acné inflamatorio, cloracné, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis en el cuero cabelludo, psoriasis en las uñas y psoriasis pustular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones

farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de pirrol de la invención en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. Preferentemente, las composiciones se componen en una forma adecuada para administración oral, nasal, rectal, percutánea o inyectable. Los compuestos de la presente invención muestran unas propiedades fisicoquímicas (tales como solubilidad en agua y en un intervalo de disolventes lipófilos e hidrófilos, punto de fusión y estabilidad), que las hacen especialmente adecuadas para administración tópica.

En una realización preferente, las composiciones se componen en una forma adecuada para administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los derivados de pirrol de la invención y los procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y los procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

i) Administración tópica

Los derivados de pirrol de la invención se pueden administrar por vía tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Otros medios de administración tópica incluyen suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con

microaguja o sin aguja.

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

ii) Administración oral

Los derivados de pirrol de la invención se pueden administrar por vía oral (administración peroral; *per os* (latín)). La administración oral implica tragar, de un modo tal que el compuesto se absorba desde el intestino y se suministre al hígado a través de la circulación portal (metabolismo de primer paso hepático) y finalmente entre en el tracto gastrointestinal (GI).

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvo seco, preparaciones líquidas, tales como mezclas, soluciones, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas ellas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. El principio activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

iii) Administración mucosa oral

Los derivados de pirrol de la invención también se pueden administrar a través de la mucosa oral. En la cavidad de la mucosa oral, el suministro de fármacos se clasifica en tres categorías: (a) suministro sublingual, que es el suministro sistémico de fármacos a través de las membranas mucosas que revisten el suelo de la boca, (b) suministro bucal, que es la administración de

fármaco a través de las membranas mucosas que revisten las mejillas (mucosa bucal), y (c) suministro local, que es el suministro de fármaco en la cavidad oral.

5 Los productos farmacéuticos que se administran a través de la mucosa oral se pueden diseñar usando mucoadhesivos, comprimidos de disolución rápida y formulaciones de pastillas para chupar sólidas, que se formulan con uno o más polímeros mucoadhesivos (bioadhesivos) y/o mejoradores de la permeación mucosa oral.

iv) Administración inhalada

10 Los derivados de pirrol de la invención también se pueden administrar mediante inhalación, por lo general en forma de un polvo seco desde un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o
15 nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

v) Administración mucosa nasal

Los derivados de pirrol de la invención también se pueden administrar a través de la mucosa nasal.

20 Las composiciones habituales para administración a través de la mucosa nasal se aplican por lo general mediante una bomba de pulverización de dosificación, atomización y están en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad.

vi) Administración parenteral

Los derivados de pirrol de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son por lo general soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9) pero, para ciertas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada en forma de una solución no acuosa estéril o en una forma seca que se usa junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de la invención que se usan en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

vii) Administración rectal/intravaginal

Los derivados de pirrol de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado. Las formulaciones para

administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

viii) Administración ocular

5 Los derivados de pirrol de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y al oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel
10 absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas formados por partículas y vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Tales formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.

 Las formulaciones para administración ocular/al oído se pueden formular
15 para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

 La cantidad del derivado de pirrol activo de la invención que se administra dependerá del sujeto que se trata, la gravedad del trastorno o la
20 afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está por lo general el intervalo de 0,01-3000 mg, más preferentemente de 0,5-1000 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más
25 tratamientos, preferentemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la invención se componen en una forma adecuada para administración oral o tópica, siendo particularmente preferente la administración tópica.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para conseguir un
5 efecto terapéutico variará por supuesto con el principio activo particular, la ruta de administración, el sujeto en tratamiento, y el trastorno o enfermedad particular que se trata.