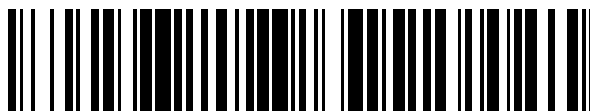


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 760**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 491/08 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 207/337 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/EP2014/003435**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15090603**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14821075 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 3083597**

54 Título: **Pirrolocarboxamidas fluorometil-sustituidas como bloqueantes del canal de Ca CaV2.2**

30 Prioridad:

19.12.2013 EP 13005937

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

26.03.2018

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

REICH, MELANIE;
SCHUNK, STEFAN;
JAKOB, FLORIAN;
DAMANN, NILS;
HAURAND, MICHAEL;
HAMLYN, RICHARD;
ROGERS, MARC;
MACKENZIE, KATHY y
SKONE, PHILIP

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 660 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolocarboxamidas fluorometil-sustituidas como bloqueantes del canal de Ca CaV2.2

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a pirrol-2-il-carboxamidas sustituidas que portan un resto metilo fluorado en la posición 5 como bloqueadores de los canales de Ca activados por voltaje (CaV), a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también a estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor y otras enfermedades y/o trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los canales iónicos son proteínas que forman poros en las membranas de células biológicas y controlan el flujo de iones por debajo de su gradiente electroquímico. Están implicados en la regulación de una amplia gama de funciones celulares en células tanto excitables como no excitables y proporcionan dianas terapéuticas atractivas para el tratamiento de diversas enfermedades.

- 15 En el contexto somatosensitivo, los canales CaV2.2, canales de calcio de membrana plasmática celular específica que pertenecen a una amplia superfamilia de canales de calcio activados por voltaje (VGCC), han demostrado desempeñar una función importante en el procesamiento nociceptivo espinal.

- 20 La función fundamental de CaV2.2 en el procesamiento del dolor se ha subrayado por la eficacia clínica del antagonista del canal de CaV2.2 selectivo, suministrado intratecalmente, Ziconitide (SNX-111; Prialt^{MR}), un péptido sintético derivado de un péptido ω -(omega)-conotoxina (Miljanich, 2004, Curr. Med. Chem., 11(23), p. 3029-40; Staats et al., 2004, JAMA, 291(1), p. 63-70). Se requiere la administración intratecal de ziconitida para alcanzar el canal iónico en terminales presinápticas de neuronas sensoriales en la médula espinal. Los efectos secundarios habituales de la ziconitida incluyen trastornos de la memoria, mareos, nistagmo, trastornos del habla, nerviosismo, somnolencia y marcha anormal (Rauck et al., 2009, Pain Pract., 9, p. 327-37), que se han atribuido al inhibidor de los canales de CaV2.2 en el cerebro debido a la ziconitida.

- 25 Por tanto, sigue existiendo una demanda de desarrollo de bloqueadores de los canales de calcio CaV2.2 disponibles oralmente que tengan las cualidades deseadas y bloqueen efectivamente los canales de calcio CaV2.2 en la ruta de señalización nociceptiva.

De la WO2007/141039 A1 se conocen amidas de ácido pirrol-2-ilcarboxílico disustituidas.

SUMARIO DE LA INVENCION

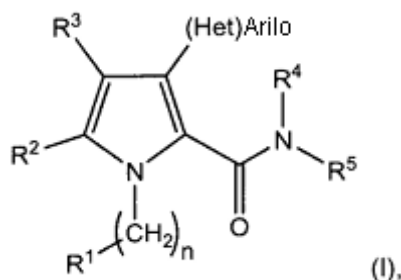
- 30 La presente invención describe bloqueadores de molécula pequeña del canal CaV2.2.

- Por tanto, un objetivo de la invención es proporcionar compuestos novedosos que preferentemente tengan ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos deben ser adecuados en particular como ingredientes activos farmacológicos en composiciones farmacéuticas, preferentemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos o enfermedades que están al menos parcialmente mediadas por los canales de calcio CaV2.2.

- 35 Este objetivo se alcanza mediante el objeto aquí descrito.

- Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general (I), como se indica más adelante, tienen una afinidad destacada por los canales de calcio CaV2.2 y, por tanto, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediadas al menos parcialmente por los canales de calcio CaV2.2. Una sustitución específica en la posición 5 del pirrol (R⁴) hace que estos compuestos sean particularmente adecuados para los fines de la invención.

- 40 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



donde

n representa 0, 1 ó 2;

R^1 representa alquilo(C_{1-6}), alqueni(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros;

5 R^2 representa CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^3 representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros; OH, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , $N(H)$ alquilo(C_{1-6}), N (alquilo(C_{1-6})) $_2$ o SO_2 -alquilo(C_{1-6});

(Het)arilo representa arilo o heteroarilo, sustituido cada uno con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 ,

10 donde R^6 , R^7 y R^8 , se seleccionan independientemente entre sí, del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2Cl , $CFCl_2$, $C(=O)-H$, $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-OH$, $C(=O)-O$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-N(H)(OH)$, $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, $C(=N-OH)-H$, $C(=N-OH)$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=N-O)$ -alquilo(C_{1-6})-H, $C(=N-O)$ -alquil(C_{1-6})-alquilo(C_{1-6}), OH, OCF_3 , OCF_2H , OCF_2H , OCF_2Cl , OCF_2Cl_2 , O-alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)-O$ -alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, O- $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), O- $S(=O)_2-OH$, O- $S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), O- $S(=O)_2-NH_2$, O- $S(=O)_2-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), O- $S(=O)_2-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, NH_2 , $N(H)$ alquilo(C_{1-6}), N (alquilo(C_{1-6})) $_2$, $N(H)-C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $N(H)-C(=O)-O$ -alquilo(C_{1-6}), $N(H)-C(=O)-NH_2$, $N(H)-C(=O)-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), $N(H)-C(=O)-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, N (alquil(C_{1-6}))- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $C(=O)-O$ -alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $C(=O)-NH_2$, N (alquil(C_{1-6}))- $C(=O)-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $C(=O)-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, $N(H)-S(=O)_2OH$, $N(H)-S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $N(H)-S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), $N(H)-S(=O)_2-NH_2$, $N(H)-S(=O)_2-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, $N(H)-S(=O)_2-NH_2$, $N(H)-S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2-NH_2$, N (alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2-NH_2$, N (alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), N (alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, SH, SCF_3 , SCF_2H , $SCFH_2$, SCF_2Cl , $SCFCl_2$, S-alquilo(C_{1-6}), $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2-OH$, $S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2-NH_2$, $S(=O)_2-N(H)$ alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros;

R^4 representa H, alquilo(C_{1-10}), arilo o arilo conectado vía un grupo alquilen(C_{1-6});

R^5 representa H, alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-10}), heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros; o cicloalquilo(C_{3-10}), heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros en cada caso unido vía un grupo alquilen(C_{1-6}); o

30 R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

donde el alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-10}), alqueni(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}) y alquilen(C_{1-6}) en cada caso puede ser lineal o ramificado y estar no sustituido o mono- o poli-sustituido;

y donde el cicloalquilo(C_{3-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), heterociclilo de 3-7 miembros, heterociclilo, arilo y heteroarilo de 3 a 10 miembros en cada caso puede estar sustituido o mono- o poli-sustituido;

35 opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o de una mezcla de estereoisómeros,

en forma de compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable y/o de solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el sentido de la presente invención, el término "estereoisómero único" preferentemente significa un enantiómero

o diastómero individual. El término “mezcla de estereoisómeros” significa, en el sentido de esta invención, racematos y mezclas de enantiómeros y/o diastómeros, en cualquier proporción de mezcla.

- 5 En el sentido de esta invención, el término “sal fisiológicamente aceptable” preferentemente comprende una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido o base fisiológicamente aceptables.

Una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido fisiológicamente aceptable preferentemente se refiere, en el sentido de esta invención, a una sal de al menos un compuesto según la presente invención con al menos un ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente aceptable - en particular en caso de uso con seres humanos y/u otros mamíferos.

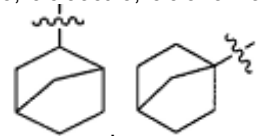
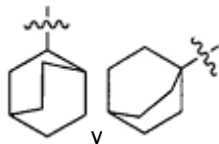
- 10 En el sentido de esta invención, una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos una base fisiológicamente aceptable preferentemente se refiere a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, como anión, preferentemente con al menos un catión inorgánico que sea fisiológicamente aceptable - en particular cuando se usa en seres humanos y/u otros mamíferos.
- 15 En el sentido de esta invención, el término “solvato fisiológicamente aceptable” preferentemente comprende un aducto de un compuesto según la presente invención y/o una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto según la presente invención con distintos equivalentes moleculares de uno o más disolventes. Ejemplos de disolventes fisiológicamente aceptables son agua, alcoholes, ésteres, éteres o cetonas.

- 20 En el sentido de esta invención, los términos “alquilo(C₁₋₆)” y “alquilo(C₁₋₁₀)” preferentemente comprenden grupos hidrocarburo alifáticos saturados acíclicos, que pueden ser lineales o ramificados, respectivamente, y pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, por ejemplo mono-, di- o tri-sustituidos, y que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, o 1 a 10, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, respectivamente, es decir, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₁₀. Los grupos alquilo(C₁₋₆) preferidos se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Grupos alquilo(C₁₋₁₀) preferidos se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decanilo e iso-octilo.
- 25

- Con relación a los términos “alquilo(C₁₋₆)” y “alquilo(C₁₋₁₀)”, el término “mono-sustituido” o “poli-sustituido”, tal como di- o tri-sustituido, se refiere, en el sentido de esta invención, con respecto a los grupos correspondientes, a la sustitución individual o múltiple, por ejemplo di-sustitución o tri-sustitución, de uno o más átomos de hidrógeno en cada caso independientemente entre sí por al menos un sustituyente. El término “poli-sustituido”, tal como di- o tri-sustituido, con respecto a grupos poli-sustituidos, tales como grupos di- o tri-sustituidos, incluye la poli-sustitución de estos grupos, ya sea en diferentes átomos o en el mismo átomo, por ejemplo tri-sustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃ o CH₂CF₃ o en diversos puntos, como en el caso de CH(OH)-CH₂CH₂-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede llevar a cabo utilizando el mismo o diferentes sustituyentes.
- 30
- 35

- El término “cicloalquilo(C₃₋₆)” y “cicloalquilo(C₃₋₁₀)” significa, para los fines de esta invención, hidrocarburos alifáticos cíclicos de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, respectivamente, donde los hidrocarburos en cada caso pueden ser saturados o insaturados (aunque no aromáticos), no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. El grupo cicloalquilo puede estar unido a la estructura general superior respectiva vía cualquier miembro deseado y posible en del anillo del grupo cicloalquilo. El grupo cicloalquilo también puede estar condensado con sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los cuales en cada caso a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos.
- 40
- 45 Los cicloalquilo(C₃₋₁₀), además, pueden estar puenteados de manera individual o múltiple, tal como en el caso de adamantilo, biciclo-[2.2.1] heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Grupos cicloalquilo(C₃₋₁₀) preferidos se seleccionan del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo,

ciclododecilo, adamantilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo,



Grupos cicloalquilo(C₃₋₆) preferentes se seleccionan del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Grupos cicloalquilo(C₃₋₁₀) y cicloalquilo(C₃₋₆) preferentes son grupos cicloalquilo(C₃₋₆) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, en particular ciclopropilo.

- 5 Los términos “heterociclilo de 3-7 miembros” y “heterociclilo de 3 a 10 miembros” significan, para los fines de esta invención, grupos saturados o insaturados (aunque no aromáticos) heterocicloalifáticos de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros de anillo, y 3 a 10, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros de anillo, respectivamente, donde en cada caso al menos uno, si es adecuado también dos o tres átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo o grupo heteroatómico en cada caso seleccionado independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo(C₁₋₆)), tal como N(CH₃), pudiendo los miembros del anillo estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. Los grupos cicloalquilo también pueden estar condensados con sistemas de anillo aromáticos o heteroaromáticos cicloalquilo o heterociclilo saturado o (parcialmente) insaturado adicionales, los cuales en cada caso a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. El grupo heterociclilo puede estar unido a la estructura general superior vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo heterocicloalifático si no se indica otra cosa.

- 20 El término “arilo” significa, para los fines de esta invención, hidrocarburos aromáticos de 6 a 14, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros de anillo, de preferencia de 6 a 10, es decir, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros de anillo, incluyendo fenilos y naftilos. Cada grupo arilo puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del arilo. El arilo puede estar unido a la estructura general superior vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo arilo. Los grupos arilo también pueden estar condensados con sistemas de anillo aromáticos o heteroaromáticos de cicloalquilo o heterociclilo saturado o (parcialmente) insaturado, que a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. Ejemplos de grupos arilo condensados son benzodioxolanilo y benzodioxanilo. De preferencia, el arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antracenilo, pudiendo estar cada uno de ellos, respectivamente no sustituido o mono- o poli-sustituido. Un arilo particularmente preferido es fenilo, no sustituido o mono- o poli-sustituido.

- 30 El término “heteroarilo”, para el fin de esta invención, representa un grupo aromático cíclico de 5-, 6-, 8-, 9- ó 10- miembros que contiene al menos 1, si es adecuado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo S, N y O y el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido; en el caso de una sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superior se puede llevar a cabo vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo heteroarilo, si no se indica otra cosa. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bi- o poli-cíclico que tenga hasta 10 miembros de anillo, pudiendo estar formado el sistema de anillo con sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos de cicloalquilo o heterociclilo saturados o (parcialmente) insaturados adicionales, los cuales a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo.

- 45 Los términos “alquilen(C₁₋₈)” y “alquilen(C₂₋₆)” significan, en el sentido de esta invención, un grupo hidrocarburo alifático saturado acíclico bivalente, que puede ser lineal o ramificado, y también puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido, que contiene 1 a 8 átomos de carbono o 2 a 6 átomos de carbono respectivamente. Grupos alquilen(C₁₋₈) preferidos se seleccionan del grupo consistente en CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂, CH(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₂, CH(CH₃)CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)CH₂, CH(CH₃)CH(CH₃), CH(CH₂CH₃)CH₂, C(CH₃)₂CH₂, CH(CH₂CH₂CH₃) y C(CH₃)(CH₂CH₃). Grupos alquilen(C₂₋₆) preferidos se seleccionan del grupo consistente en CH₂CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂, CH(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₂, CH(CH₃)CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)CH₂, CH(CH₃)CH(CH₃), CH(CH₂CH₃)CH₂, C(CH₃)₂CH₂, CH(CH₂CH₂CH₃) y C(CH₃)(CH₂CH₃).

- 55 Con relación a los términos “alquilo(C₁₋₆)”, “alquilo(C₁₋₁₀)”, “alquilen(C₁₋₆)”, “cicloalquilo(C₃₋₆)”, “cicloalquilo(C₃₋₁₀)”, “heterociclilo de 3-7 miembros” y “heterociclilo de 3 a 10 miembros”, el término “mono- o poli-sustituido” se refiere, en el sentido de esta invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución individual o múltiple, por ejemplo di-sustitución, tri-sustitución, tetra-sustitución o penta-sustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, =O, =NH, =N(OH), =N(O-alquilo(C₁₋₆)), CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂Cl, CFCl₂, alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₈)-OH, C(=O)-H, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-OH, C(=O)-

- O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(H)(OH), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=N-OH)-H, C(=N-OH)-alquilo(C₁₋₆), C(=N-O-alquilo(C₁₋₆))-H, C(=N-O-alquilo(C₁₋₆))-alquilo(C₁₋₆), OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, OCF₂Cl, OCFCl₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilen(C₁₋₈)-OH, O-alquilen(C₁₋₈)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-(C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆)), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-OH, O-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-NH₂, O-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)₂OH, N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-NH₂, N(H)-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-OH, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, SH, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, SCF₂Cl, SCFCl₂, S-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-OH, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros. El término "poli-sustituido" con respecto a los residuos y grupos poli-sustituídos, incluye la poli-sustitución de estos residuos y grupos, ya sea en diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo tri-sustituido en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃, CH₂CF₃ o 1,1-difluorociclohexilo, o en diversos puntos, como en el caso de CH(OH)-CHCl₂ o 1-cloro-3-fluorociclohexilo. Un sustituyente, si es adecuado, por su parte a su vez puede estar mono- o poli-sustituido.
- La sustitución múltiple se puede llevar a cabo utilizando el mismo o diferentes sustituyentes.

- Sustituyentes preferentes de "alquilo(C₁₋₆)", "alquilo(C₁₋₁₀)", "alquilen(C₁₋₈)" y "alquilen(C₂₋₆)" se seleccionan del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, =O, =NH, alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₈)-OH, C(=O)-H, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-alquilen(C₁₋₈)-OH, O-alquilen(C₁₋₈)-O-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)₂-NH₂, N(H)-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, SH, SCF₃, S-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂OH, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆) y S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆) y S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂.

- Sustituyentes particularmente preferidos "alquilo(C₁₋₆)", "alquilo(C₁₋₁₀)", "alquilen(C₁₋₈)" y "alquilen(C₂₋₆)" se seleccionan del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CF₃, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilen(C₁₋₈)-OH, O-alquilen(C₁₋₈)-O-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-NH₂, S-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆) y S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆).

- Sustituyentes preferidos de "cicloalquilo(C₃₋₆)", "cicloalquilo(C₃₋₁₀)", "heterociclilo de 3-7 miembros" y "heterociclilo de 3 a 10 miembros" se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, =O, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros, cada uno puentado vía un alquilen(C₁₋₈); CHO, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), CONH₂, C(=O)NH-alquilo(C₁₋₆), C(=O)N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, O-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, O-alquilen(C₁₋₈)-OH, O-alquilen(C₁₋₈)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), SH, S-alquilo(C₁₋₆), SCF₃, S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂OH, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆) y S(=O)₂-NH-alquilo(C₁₋₆).

- Con relación a los términos "arilo" y "heteroarilo", el término "mono- o poli-sustituido" se refiere, en el sentido de esta invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución individual o múltiple, por ejemplo di-sustitución, tri-sustitución, tetra-sustitución, o penta-sustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, NO₂, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂Cl, CFCl₂, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), heterociclilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros en cada caso conectado vía un alquilen(C₁₋₈), C(=O)H, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-cicloalquilo(C₃₋₆), C(=O)-(heterociclilo de 3-7 miembros), C(=O)-(arilo), C(=O)-(heteroarilo), C(=O)OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-O-cicloalquilo(C₃₋₆), C(=O)-O(heterociclilo de 3-7 miembros), C(=O)-O(arilo), C(=O)-O(heteroarilo), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(H)cicloalquilo(C₃₋₆), C(=O)-N(H)(heterociclilo de 3-7 miembros), C(=O)-N(H)(arilo), C(=O)-N(H)(heteroarilo), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(heterociclilo de 3-7 miembros), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(arilo), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(heteroarilo), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), O-cicloalquilo(C₃₋₆), O-(heterociclilo de 3-7 miembros), O-(arilo), O-(heteroarilo), OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, OCF₂Cl, OCFCl₂, O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-cicloalquilo(C₃₋₆), O-C(=O)-(heterociclilo de 3-7 miembros), O-C(=O)-(arilo), C(=O)-(heteroarilo), O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(H)cicloalquilo(C₃₋₆), O-C(=O)-N(H)(heterociclilo de 3-7 miembros), O-C(=O)-N(H)(arilo), O-C(=O)-N(H)(heteroarilo), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(heterociclilo de 3-7 miembros), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(arilo), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))(heteroarilo).

- 6))cicloalquilo(C₃₋₆), O-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))(heterociclilo de 3-7 miembros), O-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))(arilo), O-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))(heteroarilo), NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)(heterociclilo de 3-7 miembros), N(H)(arilo), N(H)(heteroarilo), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))(heterociclilo de 3-7 miembros), N(alquil(C₁₋₆))(arilo), N(alquil(C₁₋₆))(heteroarilo), N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)-C(=O)-(heterociclilo de 3-7 miembros), N(H)-C(=O)-(arilo), N(H)-C(=O)-(heteroarilo), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-(heterociclilo de 3-7 miembros), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-(arilo), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-(heteroarilo), N(H)-S(=O)₂-cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)-S(=O)₂-(heterociclilo de 3-7 miembros), N(H)-S(=O)₂-(arilo), N(H)-S(=O)₂-(heteroarilo), N(alquil(C₁₋₄))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-(heterociclilo de 3-7 miembros), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-(arilo), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-(heteroarilo), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)-C(=O)-O-heterociclilo de 3-7 miembros, N(H)-C(=O)-O(arilo), N(H)-C(=O)-O(heteroarilo), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-heterociclilo de 3-7 miembros, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-arilo, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(H)-cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)-C(=O)-N(H)-heterociclilo de 3-7 miembros, N(H)-C(=O)-N(H)-arilo, N(H)-C(=O)-N(H)-heteroarilo, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-NH₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-heterociclilo de 3-7 miembros, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-arilo, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-heteroarilo, N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))heterociclilo de 3-7 miembros, N(H)-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))arilo, N(H)-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))heteroarilo, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))heterociclilo de 3-7 miembros, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))arilo, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquil(C₁₋₆))heteroarilo, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-cicloalquilo(C₃₋₆), S-heterociclilo de 3-7 miembros, S-arilo, S-heteroarilo, SCF₃, S(=O)₂OH, S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-cicloalquilo(C₃₋₆), S(=O)-heterociclilo de 3-7 miembros, S(=O)-arilo, S(=O)-heteroarilo, S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-cicloalquilo(C₃₋₆), S(=O)₂-heterociclilo de 3-7 miembros, S(=O)₂-arilo, S(=O)₂-heteroarilo, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-O-cicloalquilo(C₃₋₆), S(=O)₂-O-heterociclilo de 3-7 miembros, S(=O)₂-O-arilo, S(=O)₂-O-heteroarilo, S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(H)cicloalquilo(C₃₋₆), S(=O)₂-N(H)-heterociclilo de 3-7 miembros, S(=O)₂-N(H)-arilo, S(=O)₂-N(H)-heteroarilo, S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, S(=O)₂-N(alquil(C₁₋₆))cicloalquilo(C₃₋₆), S(=O)₂-N(alquil(C₁₋₆))heterociclilo de 3-7 miembros, S(=O)₂-N(alquil(C₁₋₆))arilo y S(=O)₂-N(alquil(C₁₋₆))heteroarilo.

- Sustituyentes preferidos para "arilo" y "heteroarilo" se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, NO₂, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂Cl, CFC₂, alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₆), heterociclilo de 3 a 6 miembros, arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso conectado vía un alquilen(C₁₋₆), C(=O)-H, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=O)heteroarilo, C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)O-arilo, C(=O)O-heteroarilo, CO-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)NH-arilo, C(=O)N(arilo)₂, C(=O)NH-heteroarilo, C(=O)N(heteroarilo)₂, C(=O)N(alquil(C₁₋₆))-arilo, C(=O)N(alquil(C₁₋₆))-heteroarilo, C(=O)N(heteroaril)(arilo), OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, OCF₂Cl, OCFCl₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-bencilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)arilo, O-C(=O)heteroarilo, O-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-OH, O-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-NH₂, O-S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-arilo, N(H)-C(=O)-heteroarilo, N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))C(=O)-NH₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)₂-OH, N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-NH₂, N(H)S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-OH, N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, SH, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, SCF₂Cl, SCFCl₂, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, S-arilo, S-heteroarilo, S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-arilo, S(=O)₂-heteroarilo, S(=O)₂-OH, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-O-arilo, S(=O)₂-O-heteroarilo, S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(H)-arilo, S(=O)₂-N(H)-heteroarilo y S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂.

- Sustituyentes especialmente preferidos para "arilo" y "heteroarilo" se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, CN, alquilo(C₁₋₆), C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), CO-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)C(=O)-NH₂, N(H)C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-NH₂, N(alquil(C₁₋₆))C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆) y S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se definen mediante sustituyentes, por ejemplo por R¹, R² y R³ (sustituyentes de 1^a generación), que por su parte, si es adecuado, están sustituidos en si mismos (sustituyentes de 2^a generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes por

- su parte pueden estar resustituídos (sustituyentes de 3ª generación). Si, por ejemplo, R^1 = alquilo(C₁₋₆) (sustituyente de 1ª generación), entonces el alquilo(C₁₋₆) por su parte puede estar sustituido, por ejemplo con un NH-alquilo(C₁₋₆) (sustituyente de 2ª generación). Esto produce el grupo funcional R^1 = alquil(C₁₋₆)-NH-alquilo(C₁₋₆). El NH-alquilo(C₁₋₆) luego puede por su parte estar resustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3ª generación). En general, esto produce el grupo funcional R^1 = alquil(C₁₋₆)-NH-alquilo(C₁₋₆) donde el alquilo(C₁₋₆) del NH-alquilo(C₁₋₆) está sustituido con Cl. Sin embargo, en una realización preferida, los sustituyentes de 3ª generación pueden no estar resustituídos, es decir, entonces no existen sustituyentes de 4ª generación. Si un grupo se multiplica dentro de una molécula, entonces éste puede tener respectivamente diferentes significados para diversos sustituyentes: si, por ejemplo, tanto R^1 como R^2 denotan un heterociclilo de 3 a 10 miembros, entonces el heterociclilo de 3 a 10 miembros por ejemplo puede representar morfolinilo para R^1 y piperazinilo para R^2 .

Dentro del alcance de la presente invención, los símbolos  o ----- utilizados en las fórmulas denotan un enlace de un grupo correspondiente a la estructura general superior respectiva.

- En una realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza por que:

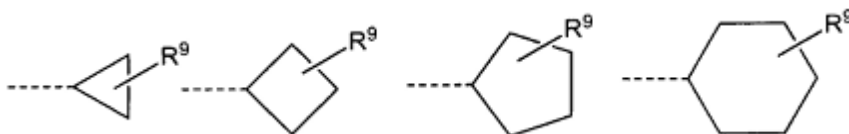
R^1 representa alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) o alquinilo(C₂₋₆), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros,

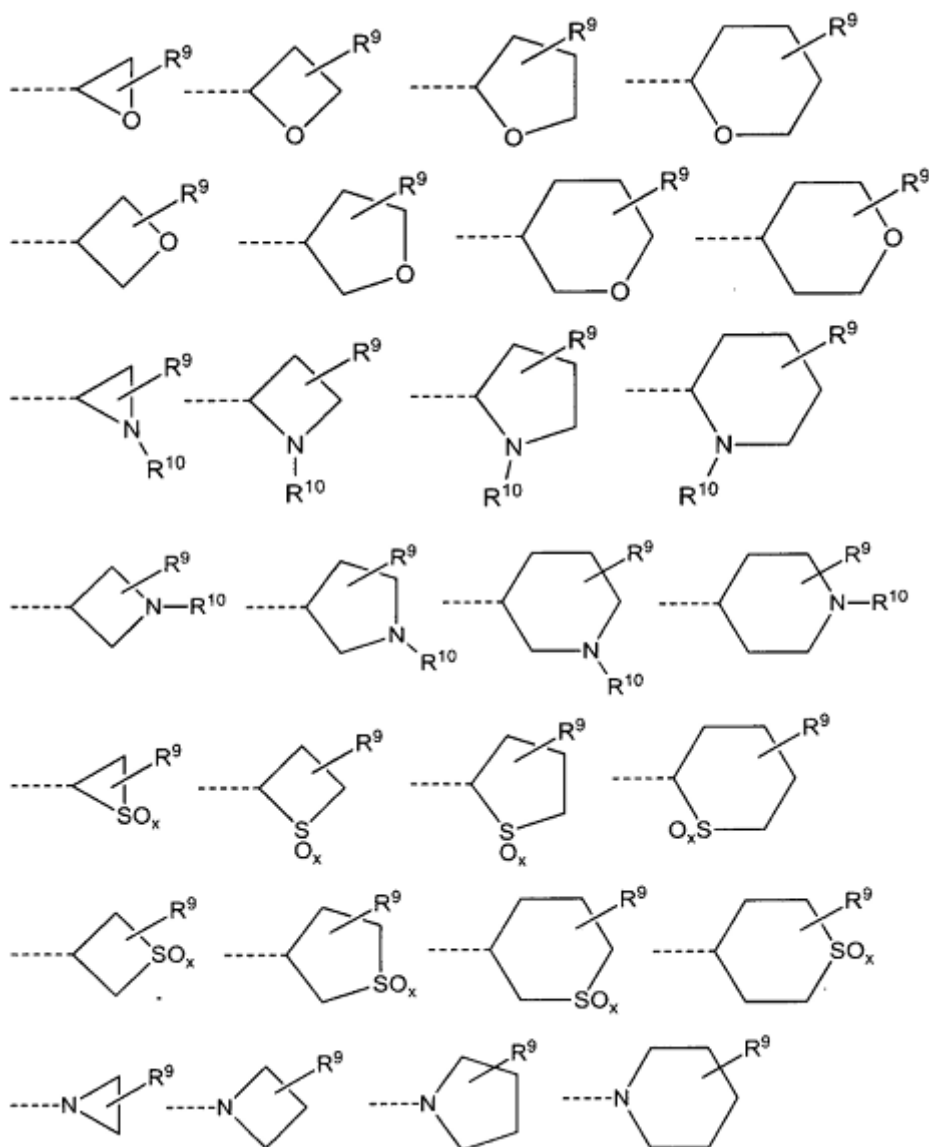
o R^1 representa cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, alquilo(C₁₋₆), CF₃, CF₂H, CFH₂, C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, =O, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆) o S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆).

Preferentemente,

R^1 representa alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) o alquinilo(C₂₋₆), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF₃, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, O-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆) o ciclopropilo,

o R^1 representa





donde x es 0, 1 ó 2; R^9 representa 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en F, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , OH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}) o N(alquilo(C_{1-6}))₂ y R^{10} se selecciona de H, alquilo(C_{1-6}), C(=O)-alquilo(C_{1-6}) y S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}).

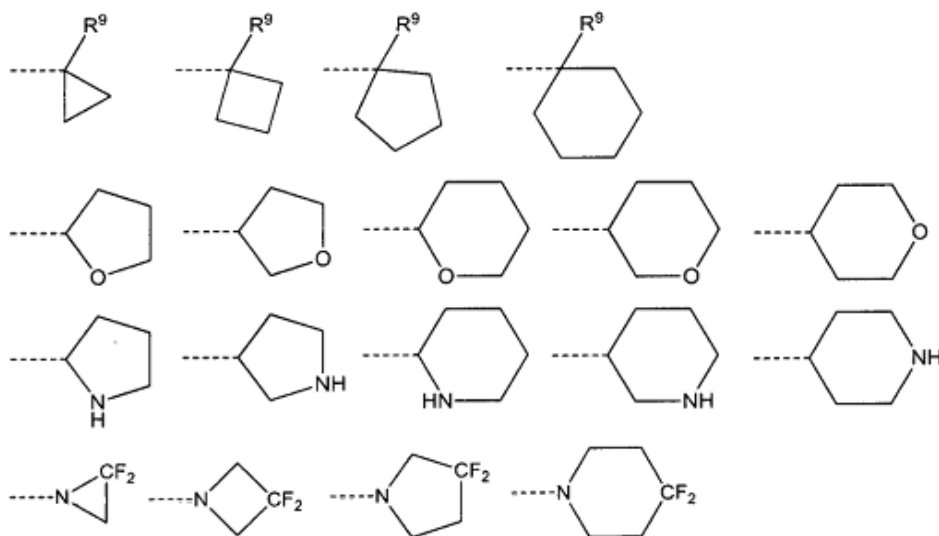
De preferencia,

R^1 representa alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}) o alquino(C_{2-6}), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF_3 , C(=O)- NH_2 , C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6}), C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))₂, OH, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}) o ciclopropilo;

o R^1 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, pirrolidino, piperidino y piperazino, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , OH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), O-S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}) o S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}).

Con especial preferencia,

R^1 representa CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CF_3 , $CH_2S(=O)_2CH_3$, CH_2OCH_3 , CH_2OH , $CH_2NH(C=O)CH_3$, $CH_2C(=O)-NH_2$, $CH_2N(CH_3)_2$, $C\equiv C$ -ciclopropilo, o



donde R^9 representa 0 ó 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $N(H)(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$.

- 5 En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque n representa 0 ó 1.

En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^2 representa CH_2F , CHF_2 o CF_3 . De preferencia, R^2 representa CHF_2 o CF_3 .

Un compuesto particularmente preferente de acuerdo con la fórmula (I) se caracteriza porque R^2 representa CF_3 .

- 10 Otro compuesto particularmente preferente de acuerdo con la fórmula (I) se caracteriza porque R^2 representa CHF_2 .

- 15 En una realización adicional del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^3 representa H, alquilo(C_{1-6}) lineal o ramificado, no sustituido o mono- o poli-sustituido, cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; OH; O-alquilo(C_{1-6}); NH_2 ; N(H)-alquilo(C_{1-6}); N(alquilo(C_{1-6}))₂ o SO_2 -alquilo(C_{1-6}), donde en cada caso el alquilo(C_{1-6}) puede ser lineal o ramificado y puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido.

Preferentemente R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, 2-oxetilo, 3-oxetilo, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo.

- 20 Con particular preferencia, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

Incluso con mayor preferencia, R^3 representa H o metilo.

- 25 En una realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^3 representa metilo (CH_3). En otra realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^3 representa H.

- 30 En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, naftilo, pirrol, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 7-NAF-tiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 2,3-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo y 2,7-naftiridinilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 .

Compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la invención se caracterizan porque el sustituyente

de (Het)arilo se selecciona de entre sustituyentes arilo. Por tanto, en una realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 .

5 También compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención se caracterizan porque el sustituyente de (Het)arilo se selecciona de entre sustituyentes heteroarilo. Por tanto, en otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en pirrol, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 2,3-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo y 2,7-naftiridinilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 .

15 Preferentemente, (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, pirrol, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo de R^6 , R^7 y R^8 .

Con mayor preferencia, (Het)arilo representa fenilo sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 .

20 En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, SCF_3 , S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-OH, S(=O)₂-O-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂- NH_2 , S(=O)₂-N(H)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-N(alquilo(C_{1-6}))₂, cicloalquilo(C_{3-6}) u O-cicloalquilo(C_{3-6}), donde en cada caso el alquilo(C_{1-6}) puede ser lineal o ramificado y donde en cada caso el cicloalquilo(C_{3-6}) puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido.

Preferentemente, R^6 , R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), ciclopropilo y O-ciclopropilo.

30 Con mayor preferencia, el (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, pirrol, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo R^6 , R^7 y R^8 , donde R^6 , R^7 y R^8 en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, SCF_3 , S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-OH, S(=O)₂-O-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂- NH_2 , S(=O)₂-N(H)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-N(alquilo(C_{1-6}))₂, cicloalquilo(C_{3-6}) u O-cicloalquilo(C_{3-6}), donde en cada caso el alquilo(C_{1-6}) puede ser lineal o ramificado y donde en cada caso el cicloalquilo(C_{3-6}) puede estar no sustituido o mono- o poli-sustituido.

40 Incluso con mayor preferencia, el (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, pirrol, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R^6 , R^7 y R^8 , seleccionándose R^6 , R^7 y R^8 en cada caso independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), ciclopropilo y O-ciclopropilo.

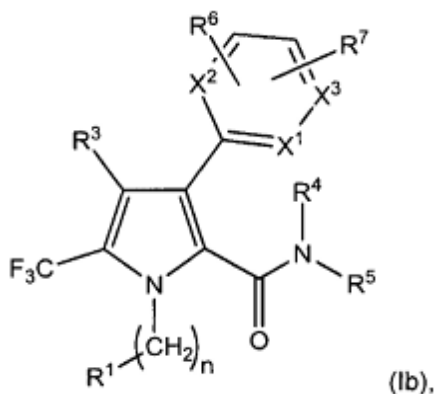
45 Todavía con mayor preferencia, el (Het)arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, en cada caso sustituido con cero o uno o dos sustituyentes del grupo consistente en R^6 y R^7 , seleccionándose R^6 y R^7 en cada caso independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , OH, OCF_3 , OCH_3 , S(=O)- CH_3 , S(=O)₂- CH_3 , ciclopropilo y O-ciclopropilo.

Incluso con mayor preferencia, el (Het)arilo representa fenilo, piridinilo o pirimidinilo, sustituido con cero o uno o dos sustituyentes del grupo que consiste en R^6 y R^7 , donde cada R^6 y R^7 independientemente entre sí se selecciona del grupo consistente en F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , OH, OCF_3 , OCH_3 , S(=O)- CH_3 , S(=O)₂- CH_3 , ciclopropilo y O-ciclopropilo.

Con particular preferencia, el (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 6-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 5-cloro-3-fluorofenilo, 6-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, 3-fluor-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-ciano-4-metilpiridin-3-ilo, 6-cloro-4-metilpiridin-3-ilo, 6-metoxi-4-metilpiridin-3-ilo, 2-ciano-4-metilpiridin-5-ilo, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 4-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-fluoropiridin-2-ilo, 3-cloropiridin-2-ilo, 4-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 4-cianopiridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 4-metoxipiridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 3-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 3-trifluorometilpiridin-3-ilo, 4-trifluorometilpiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-3-ilo, 4-cloropiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 2-ciano-piridin-3-ilo, 4-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo, 4-trifluorometilpiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 3-cianopiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 3-trifluorometilpiridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 4-fluoropirimidin-2-ilo, 4-cloropirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 5-metoxipirimidin-2-ilo, 5-metilpirimidin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-cianopirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 5-cianopirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-fluoropirimidin-4-ilo, 2-cloropirimidin-4-ilo, 5-fluoropirimidin-4-ilo, 5-cloropirimidin-4-ilo, 6-fluoropirimidin-4-ilo, 6-cloropirimidin-4-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-4-ilo, 2-ciano-pirimidin-4-ilo, 5-tri-fluorometil-pirimidin-4-ilo, 5-cianopirimidin-4-ilo, 6-trifluorometilpirimidin-4-ilo, 6-cianopirimidin-4-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-metilpirimidin-4-ilo, 5-metoxipirimidin-4-ilo, 6-metilpirimidin-4-ilo, 6-metoxipirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-fluoropirimidin-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 4-fluoropirimidin-5-ilo, 4-cloropirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 4-metilpirimidin-5-ilo, 4-metoxipirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-cianopirimidin-5-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 4-cianopirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirazin-2-ilo, 5-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 2-metilpirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-metilpirazin-2-ilo, 2-fluoropirazin-2-ilo, 5-fluoropirazin-2-ilo, 6-fluoropirazin-2-ilo, 2-cloropirazin-2-ilo, 5-cloropirazin-2-ilo, 6-cloropirazin-2-ilo, 2-trifluorometilpirazin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirazin-2-ilo, 6-trifluorometilpirazin-2-ilo, 2-cianopirazin-2-ilo, 5-cianopirazin-2-ilo, 6-cianopirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 4-metoxipiridazin-3-ilo, 5-metoxipiridazin-3-ilo, 6-metoxipiridazin-3-ilo, 4-metilpiridazin-3-ilo, 5-metilpiridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 4-fluoropiridazin-3-ilo, 5-fluoropiridazin-3-ilo, 6-fluoropiridazin-3-ilo, 4-cloro-piridazin-3-ilo, 5-cloropiridazin-3-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo, 4-trifluorometilpiridazin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridazin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridazin-3-ilo, 4-cianopiridazin-3-ilo, 5-cianopiridazin-3-ilo, 6-cianopiridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 3-metoxipiridazin-4-ilo, 5-metoxipiridazin-4-ilo, 6-metoxipiridazin-4-ilo, 3-metilpiridazin-4-ilo, 5-metilpiridazin-4-ilo, 6-metilpiridazin-4-ilo, 3-fluoropiridazin-4-ilo, 5-fluoropiridazin-4-ilo, 6-fluoropiridazin-4-ilo, 3-cloropiridazin-4-ilo, 5-cloropiridazin-4-ilo, 6-cloropiridazin-4-ilo, 3-trifluorometilpiridazin-4-ilo, 5-trifluorometilpiridazin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridazin-4-ilo, 3-cianopiridazin-4-ilo, 5-cianopiridazin-4-ilo, 6-cianopiridazin-4-ilo, tiofen-2-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,5-di(trifluorometil)-isoxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 5-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetil-H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-trifluoro-metil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-ilo y 1,4,5-trimetil-1H-pirazol-3-ilo.

Con particular preferencia, el (Het)arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, piridin-2-ilo, 4-fluoropiridin-2-ilo, 4-cloropiridin-2-ilo, 4-cianopiridin-2-ilo, 4-metoxipiridin-2-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, 5-metoxipirimidin-2-ilo, 5-metilpirimidin-2-ilo, 5-trifluorometilpirimidin-2-ilo y 5 cianopirimidin-2-ilo.

En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto según la fórmula general (I) se caracteriza porque es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ib)



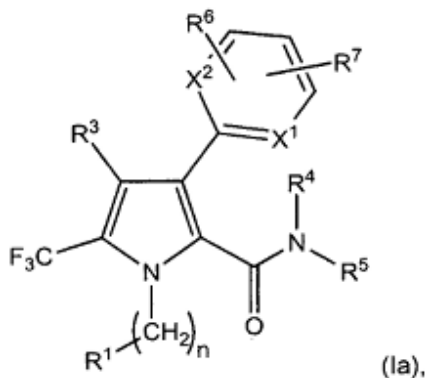
donde

R^3 representa H o CH_3 o ciclopropilo;

X^1 es N o CH; X^2 es N o CH; X^3 es N o CH; y

- 5 R⁶ y R⁷ independientemente están ausentes o en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C₁₋₆), CF₃, CF₂H, CFH₂, OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ u O-alquilo(C₁₋₆).

Todavía en otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia)



- 10 donde

R³ representa H o CH₃ o ciclopropilo;

X^1 es N o CH; X^2 es N o CH; y

R⁶ y R⁷ independientemente están ausentes o en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C₁₋₆), CF₃, CF₂H, CFH₂, OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ u O-alquilo(C₁₋₆).

- 15 En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque

R⁴ representa H o alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en OH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); o cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₈)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); donde el grupo cicloalquilo(C₃₋₆)

- está conectado opcionalmente vía un grupo alquileo(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH; o heterociclilo de 3-7 miembros, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₈)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde el heterociclilo de 3-7 miembros está conectado opcionalmente vía un grupo alquileo(C₁₋₆), el cual a su vez puede ser lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH.

Con mayor preferencia,

- R⁴ representa H o alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en OH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆).

Todavía con mayor preferencia, R⁴ representa H o alquilo(C₁₋₆). En particular es preferente que R⁴ represente H, metilo, etilo, isopropilo o n-propilo.

- En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, R⁴ denota metilo. En otra realización preferida del primer aspecto de la presente invención, R⁴ representa H.

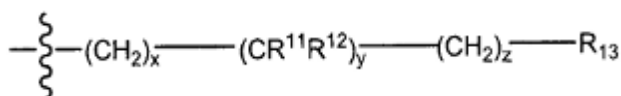
En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque

- R⁵ representa H o alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, CN, OH, =O, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); o cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₈)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); donde el grupo cicloalquilo(C₃₋₆) está conectado opcionalmente vía un grupo alquileo(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH; o heterociclilo de 3-7 miembros, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₈)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde dicho heterociclilo de 3-7 miembros está conectado opcionalmente vía un grupo alquileo(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser lineal o ramificado y no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₈)-OH; o arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₈)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente conectado vía un grupo alquileo(C₁₋₈) lineal o ramificado, que a su vez puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-

alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R⁵ representa

- 5 cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y alquilo(C₁₋₆); o heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, =O, alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y O-alquilo(C₁₋₆); o arilo o heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y donde dicho arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); o una estructura parcial de fórmula general SF-III



15

SF-III

donde

x representa 0, 1 ó 2; y representa 0, 1 ó 2; z representa 0, 1 ó 2; con la condición de que la suma de x, y y z sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

- 20 R¹¹ y R¹² independientemente entre sí se seleccionan de H o alquilo(C₁₋₆); o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un cicloalquilo(C₃₋₆) o un heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), donde dicho cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆);
- 25 R¹³ se selecciona del grupo consistente en H, F, Cl, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂; o representa cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y alquilo(C₁₋₆); o heterociclilo de 3-7 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆); o arilo o heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y donde el arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆).
- 30
- 35
- 40

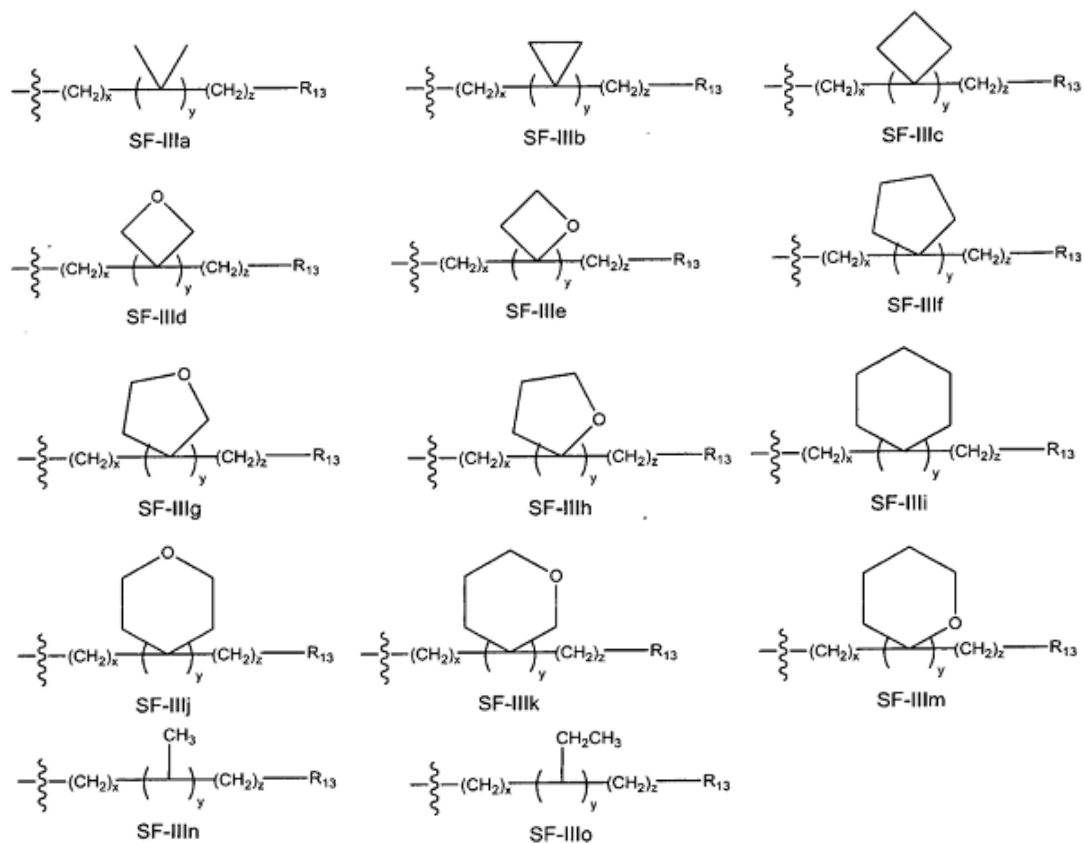
Grupos heteroarilo preferidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno se seleccionan de entre piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, nafteridina, quinoxalina, quinazolina, indol, isoindol, pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol y tiadiazol. El grupo arilo preferente es fenilo.

45

- Con mayor preferencia, R⁵ representa una estructura parcial de fórmula general SF-III donde R¹³ se selecciona del grupo consistente en H, F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, O-alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂; o representa cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y alquilo(C₁₋₆); o heterociclilo de 3-7 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆); o arilo o heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y donde el arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆).
- 50

Todavía con mayor preferencia, R^5 representa una estructura parcial de fórmula general SF-III donde R^{13} se selecciona del grupo consistente en H, OH, F, Cl, CN, S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆) y C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆).

- 5 En una realización preferente de la invención, la fórmula general SF-III se selecciona de las fórmulas SF-IIIa a SF-IIIo



donde x representa 0, 1 ó 2; y representa 0 ó 1; z representa 0, 1 ó 2; con la condición de que la suma de x , y y z sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

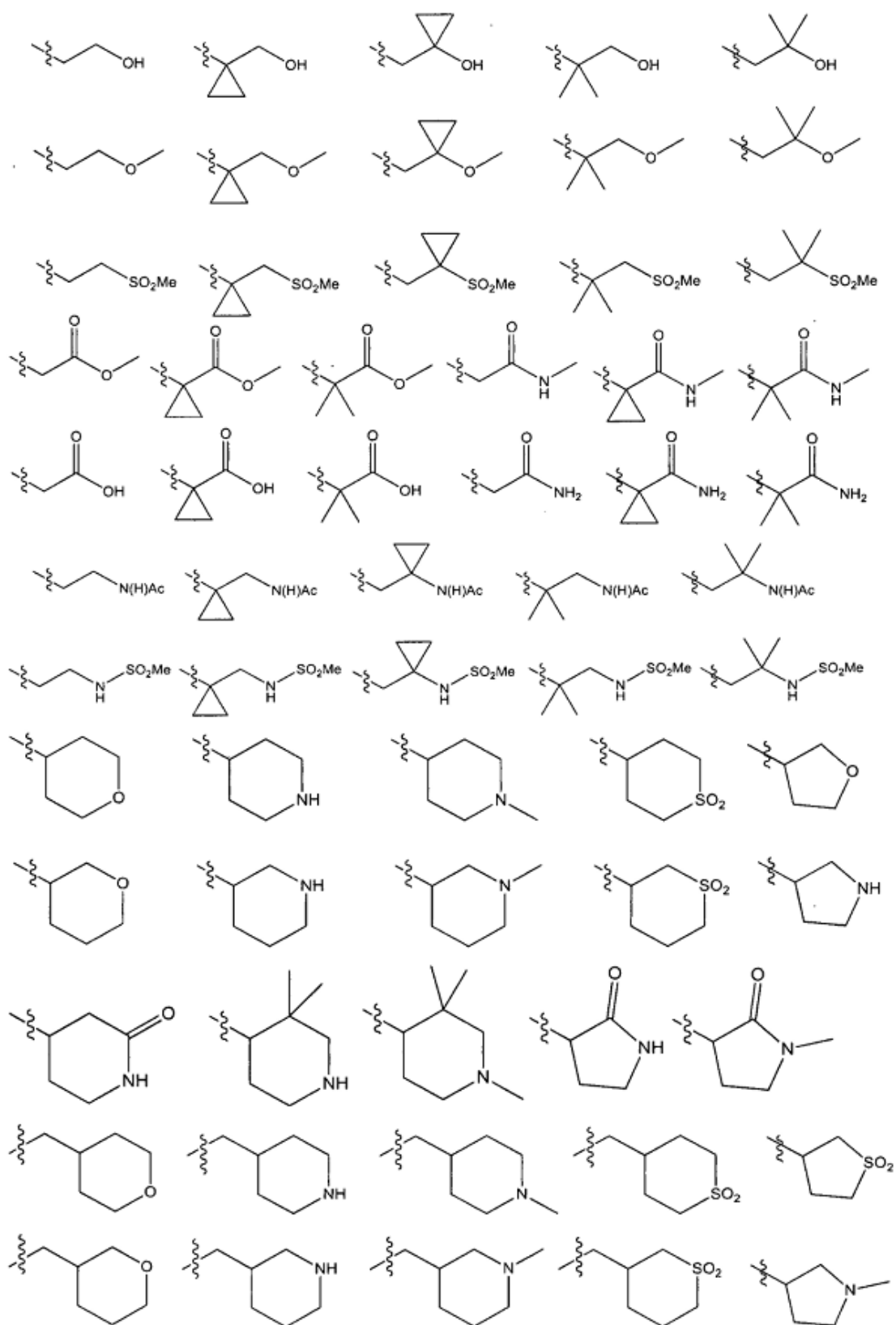
- 10 Son preferentes los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que están caracterizados porque R^5 está representado por cualquier estructura parcial de fórmula general IIIa a SF-IIIa a SF-IIIo donde x representa 1, y representa 0 y z representa 0.

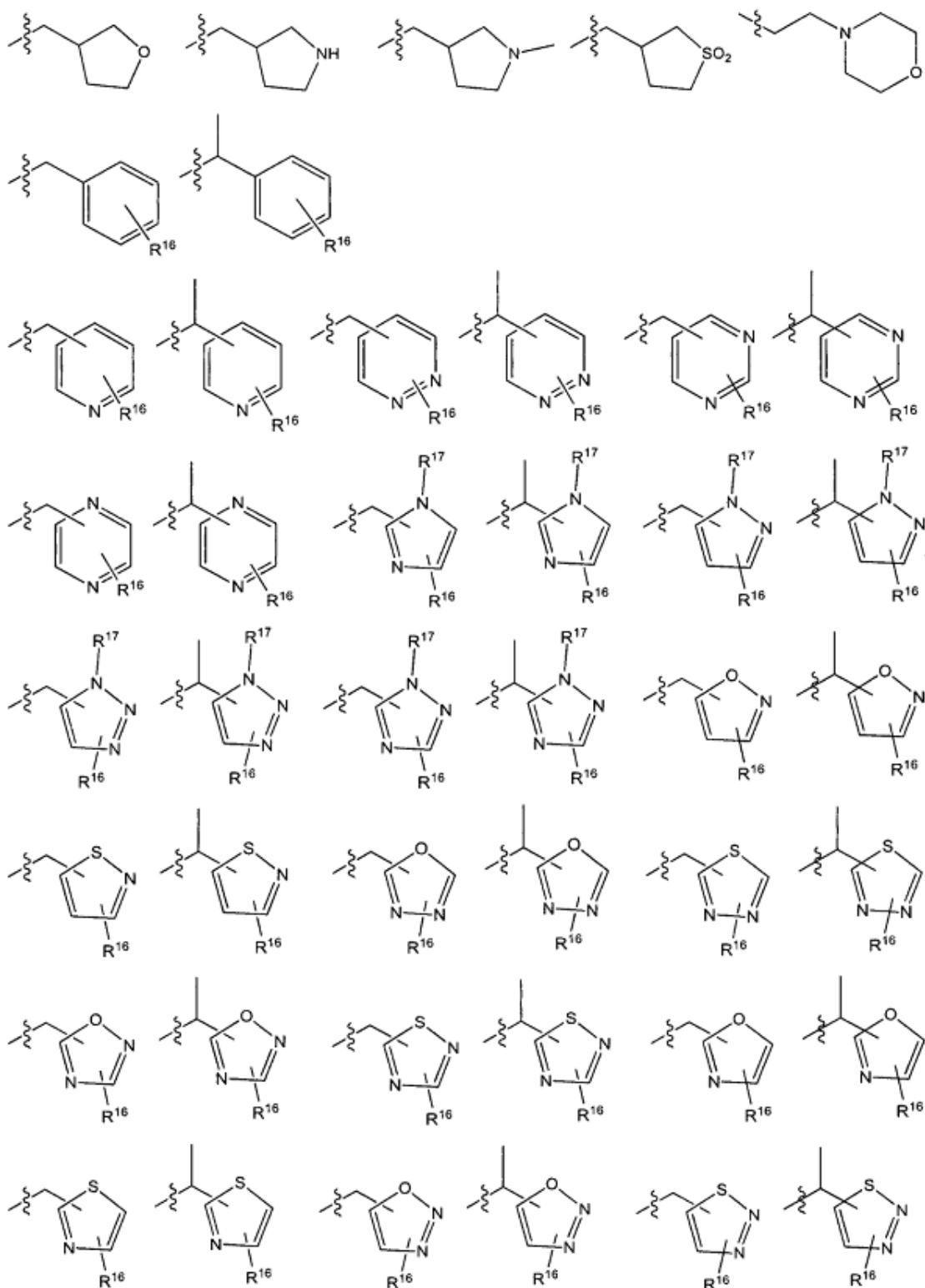
Son también preferentes los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que están caracterizados porque R^5 está representado por cualquier estructura parcial las fórmula general SF-IIIa a SF-IIIo donde x representa 1, y representa 1 y z representa 0.

- 15 También se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que están caracterizados porque R^5 está representado por cualquier estructura parcial de fórmula general SF-IIIa a SF-IIIo donde x representa 0, y representa 1 y z representa 0.

- 20 También se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que están caracterizados porque R^5 está representado por cualquier estructura parcial de fórmula general SF-IIIa a SF-IIIo donde x representa 0, y representa 1 y z representa 1.

- 25 En una realización particularmente preferente del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque R^5 se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, 2-propilo (isopropilo), 1-propilo (n-propilo), 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (ter-butilo), 1 pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo (neopentilo), 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3,3-dimetilbutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilo, así como





donde R^{16} representa 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-6}), CF_3 , F, Cl, CN, OH, OCF_3 , O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metilpiperidin-1-ilo o 1-morfolinilo, y R^{17} representa H o alquilo(C_{1-6}).

- 5 En una realización particularmente preferida, R^4 representa H o alquilo(C_{1-6}) o bencilo, y R^5 representa cicloalquilo(C_{3-6}) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente

5

10



x representa 0, 1 ó 2; **y** representa 0, 1 ó 2; **z** representa 0, 1 ó 2; con la condición de que la suma de **x**, **y** y **z** sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

15

20

25

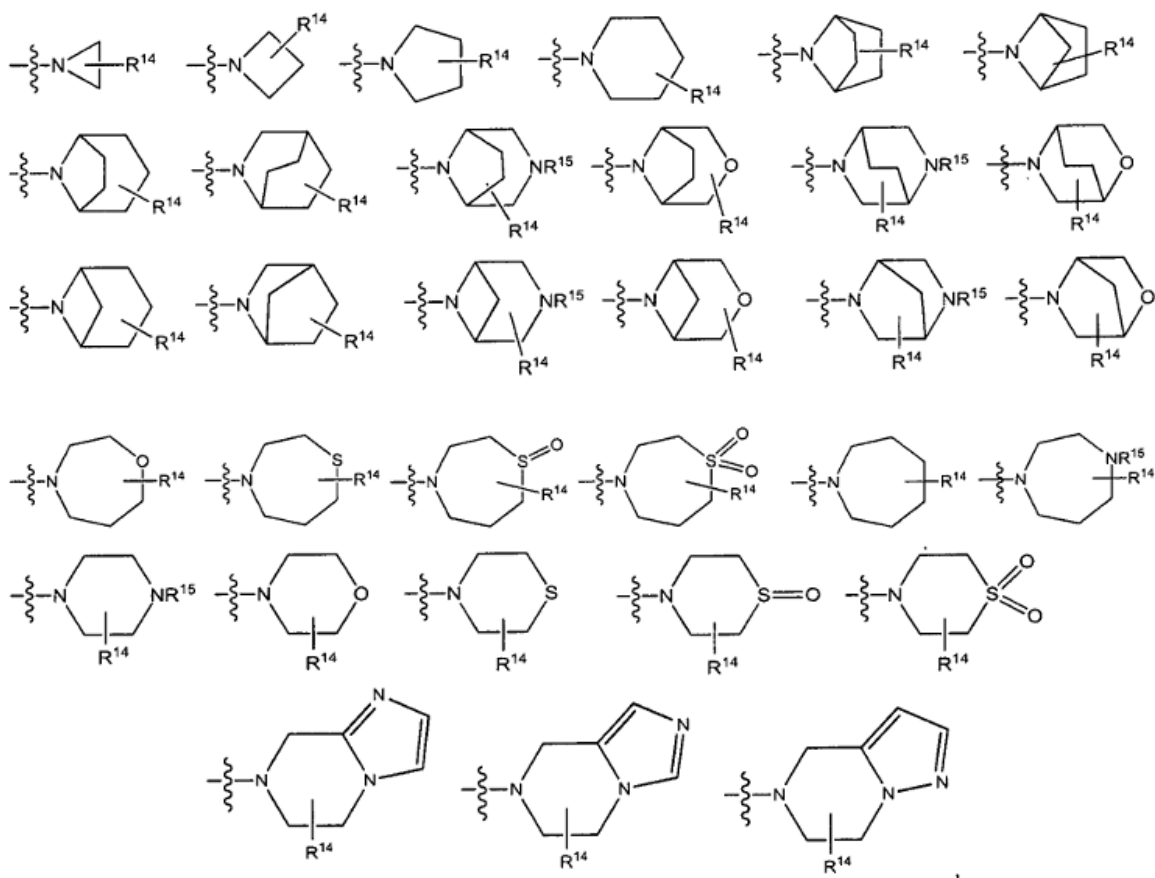
30

35

40

45

De preferencia, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo seleccionado del grupo consistente en:



donde

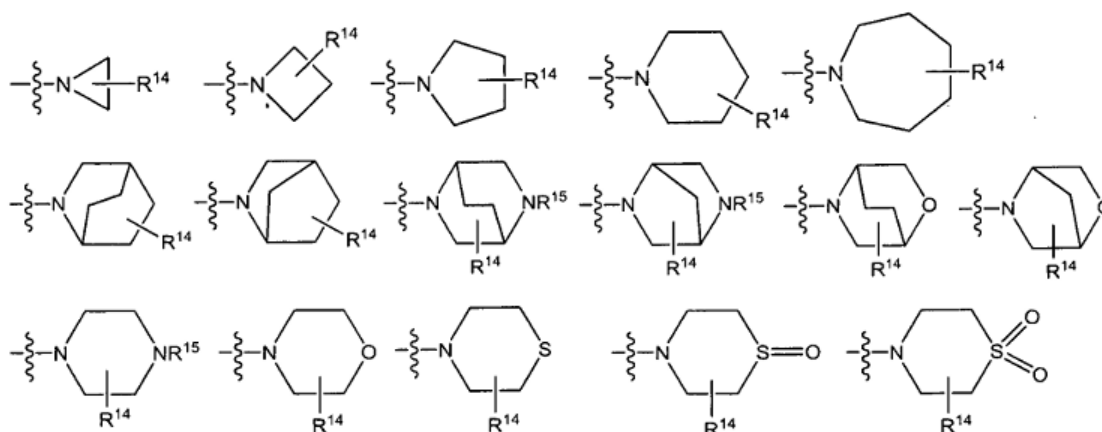
- 5 R¹⁴ denota 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que, en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₈)-OH, SO₂-alquilo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₈)-SO₂-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, donde el arilo o el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquileo(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂ o C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂; o
- 10

- 15 R¹⁴ denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R¹⁴ se mantienen unidos por un grupo alquileo(C₁₋₈) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquileo(C₁₋₈) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, N-R¹⁵, S, S(O) y S(O)₂, y donde estos dos sustituyentes R¹⁴ están dispuestos en diferentes átomos de carbono del grupo heterociclilo, de forma que el grupo alquileo(C₁₋₈) represente un puente para formar un grupo heterociclilo bicíclico; o

- 20 R¹⁴ denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R¹⁴ se mantienen unidos por un grupo alquileo(C₂₋₆) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquileo(C₂₋₆) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, N-R¹⁵, S, S(O) y S(O)₂, y donde estos dos sustituyentes R¹⁴ están dispuestos en el mismo átomo de carbono del grupo heterociclilo, de forma que el grupo alquileo(C₂₋₆) forme un residuo espiro-heterociclilo; y

R¹⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), (C=O)-alquilo(C₁₋₆), (C=O)NH₂, (C=O)NH-alquilo(C₁₋₆) o (C=O)N(alquilo(C₁₋₆))₂.

Con mayor preferencia, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un grupo heterocicloalifático seleccionado del grupo consistente en



donde

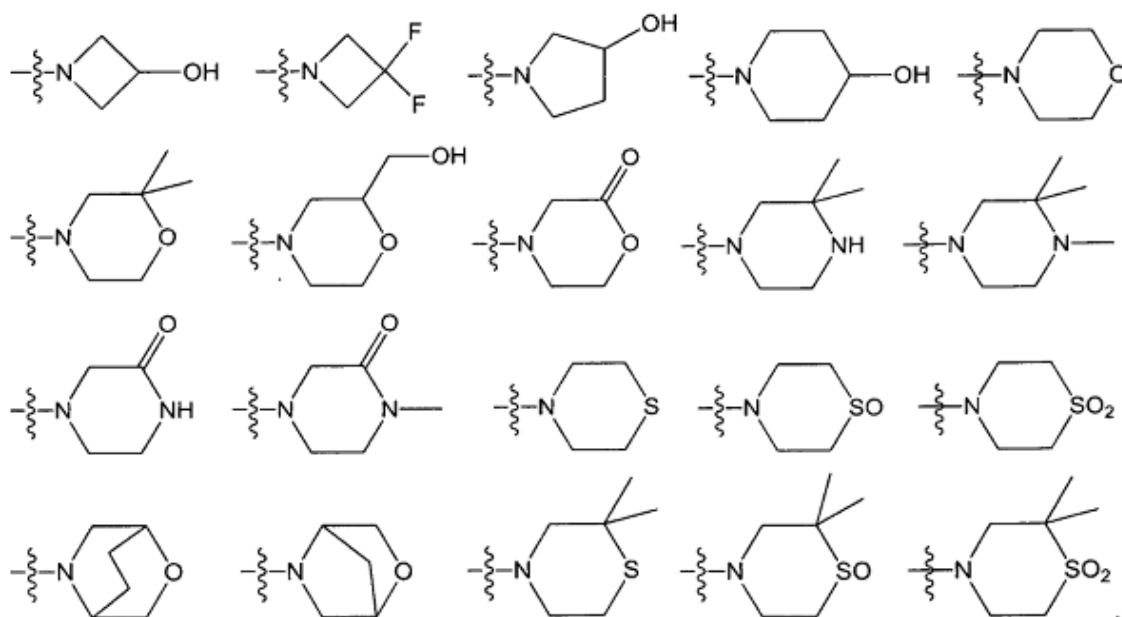
5 R¹⁴ denota 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en cada caso seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilen(C₁₋₆)-SO₂-alquilo(C₁₋₆), SO₂-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, donde el arilo o el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH u O-alquilo(C₁₋₆); o

10 R¹⁴ denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R¹⁴ se mantienen unidos por un grupo alquilen(C₁₋₆) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquilen(C₁₋₆) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, N-R¹⁵, S, S(O) y S(O)₂, y donde estos dos sustituyentes R¹⁴ están dispuestos en diferentes átomos de carbono del heterociclilo, de forma que el grupo alquilen(C₁₋₆) represente un puente para formar un heterociclilo bicíclico; o

15 R¹⁴ denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R¹⁴ se mantienen unidos por un grupo alquilen(C₂₋₆) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquilen(C₂₋₆) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, N-R¹⁵, S, S(O) y S(O)₂, y donde estos dos sustituyentes R¹⁴ están dispuestos en mismo átomo de carbono del heterociclilo, de forma que el grupo alquilen(C₂₋₆) forme un espiro-heterociclilo; y

R¹⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), (C=O)-alquilo(C₁₋₆), (C=O)NH₂, (C=O)NH-alquilo(C₁₋₆) o (C=O)N(alquilo(C₁₋₆))₂.

20 Con mayor preferencia R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un grupo heterocicloalifático seleccionado del grupo consistente en:



En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia) o (Ib), donde

5 n es 0 ó 1,

R^1 representa alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}) o alquino(C_{2-6}), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF_3 , $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6})$, $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$, OH, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , $N(H)-alquilo(C_{1-6})$, $N(alquilo(C_{1-6}))_2$, $N(H)-C(=O)-alquilo(C_{1-6})$; $S(=O)-alquilo(C_{1-6})$; $S(=O)_2-alquilo(C_{1-6})$ o ciclopropilo, o

10 R^1 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , OH, $=O$, O-alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)-alquilo(C_{1-6})$, O- $S(=O)_2-alquilo(C_{1-6})$, NH_2 , $N(H)-alquilo(C_{1-6})$, $N(alquilo(C_{1-6}))_2$, $N(H)-C(=O)-alquilo(C_{1-6})$, $N(H)-S(=O)_2-alquilo(C_{1-6})$ o $S(=O)_2-alquilo(C_{1-6})$;

15 R^3 representa H o CH_3 o ciclopropilo;

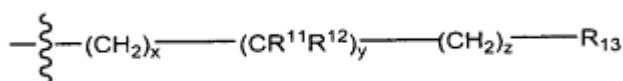
X^1 es N o CH; X^2 es N o CH; X^3 es N o CH;

R^6 y R^7 están ausentes o independientemente en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$ u O-alquilo(C_{1-6});

R^4 representa H o alquilo(C_{1-6}) o bencilo; y

20 R^5 representa cicloalquilo(C_{3-6}) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF_3 , $=O$, OCF_3 , OH, O-alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{1-6})-OH, alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6})$ y $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$; o heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH y N-alquilo(C_{1-6}) y que está

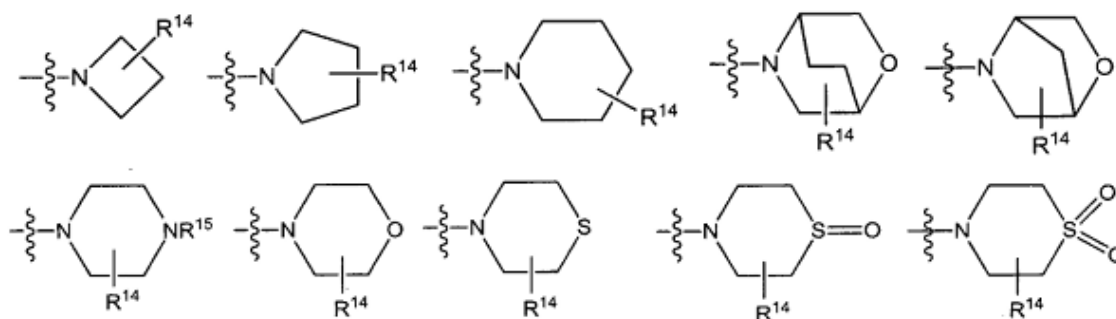
25 no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $=O$, alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{1-6})-OH y O-alquilo(C_{1-6}); o una estructura parcial de fórmula general SF-III:



SF-III

donde x representa 1 e y y z cada uno representan 0 o x e y cada uno representan 1 y z representa 0 o x y z

- 5 cada uno representan 1 e *y* representa 0 o *x*, *y* y *z* cada uno representan 1; R^{11} y R^{12} independientemente entre sí se seleccionan de H o CH_3 ; R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, OH, O-alquilo(C_{1-6}), O-(C=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), C(=O)- NH_2 , C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6}), C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(H)-C(=O)- NH_2 , N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))₂; o representa cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C_{1-6}) y el cual está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, alquilo(C_{1-6}) y O-alquilo(C_{1-6}); o
- 10 fenilo o heteroarilo seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilen(C_{1-6})-OH, alquilo(C_{1-6}), H, O-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂-alquilo(C_{1-6}), S(=O)₂- NH_2 , NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, O-C(=O)- NH_2 , C(=O)- NH_2 , C(=O)-N(H)-alquilo(C_{1-6}), C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))₂, C(=O)-O-alquilo(C_{1-6});
- 15 o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo seleccionado del grupo consistente en

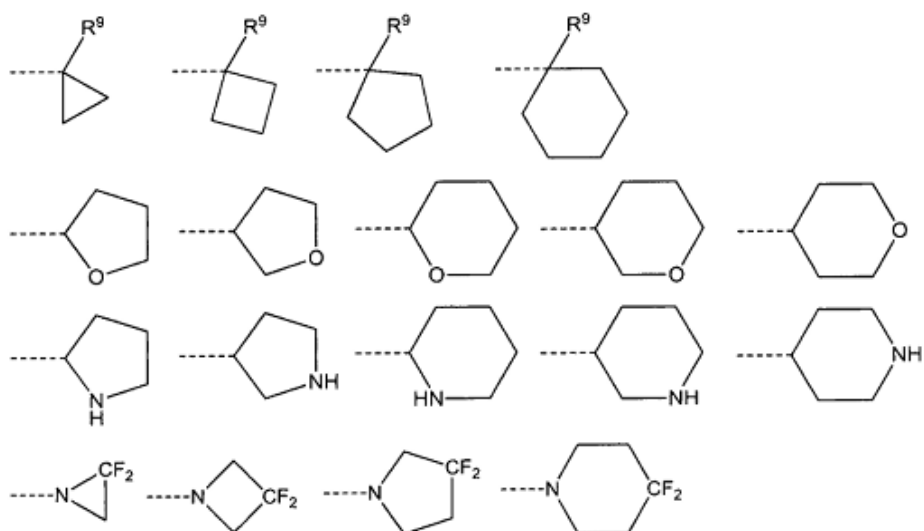


donde

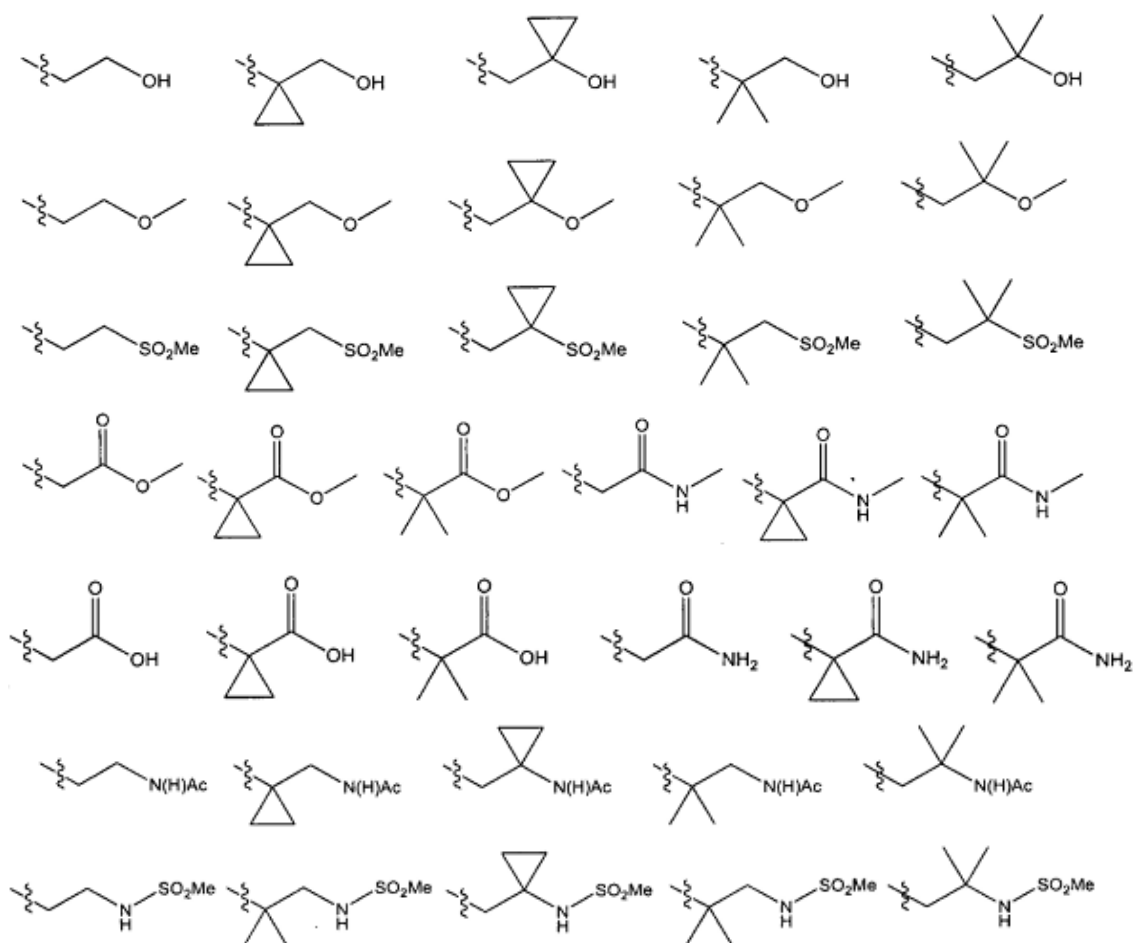
- 20 R^{14} denota 0, 1 ó 2 sustituyentes los cuales se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en F, Cl, CF_3 , $=O$, OCF_3 , OH, O-alquilo(C_{1-6}), alquilen(C_{1-6})-OH, alquilen(C_{1-6})- SO_2 -alquilo(C_{1-6}), SO_2 -alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, donde el arilo o el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilen(C_{1-6})-OH, alquilo(C_{1-6}), OH u O-alquilo(C_{1-6}); y R^{15} representa H, alquilo(C_{1-6}), (C=O)-alquilo(C_{1-6}), (C=O) NH_2 , (C=O)NH-alquilo(C_{1-6}) o (C=O)N(alquilo(C_{1-6}))₂.
- 25 En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se caracteriza porque el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia) donde

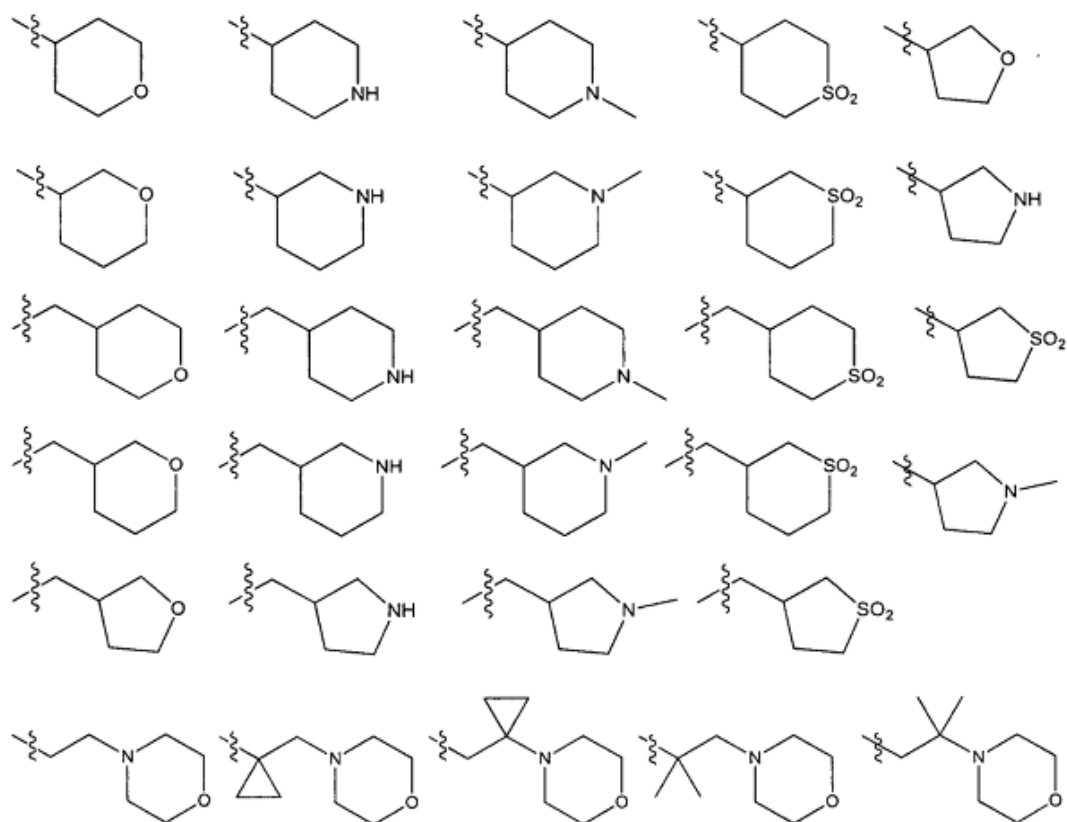
n representa 0 ó 1;

- 30 R^1 representa CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CF_3 , $CH_2S(=O)_2CH_3$, CH_2OCH_3 , CH_2OH , $CH_2NH(C=O)CH_3$, $CH_2C(=O)-NH_2$, $CH_2N(CH_3)_2$, $C\equiv C$ -ciclopropilo, o



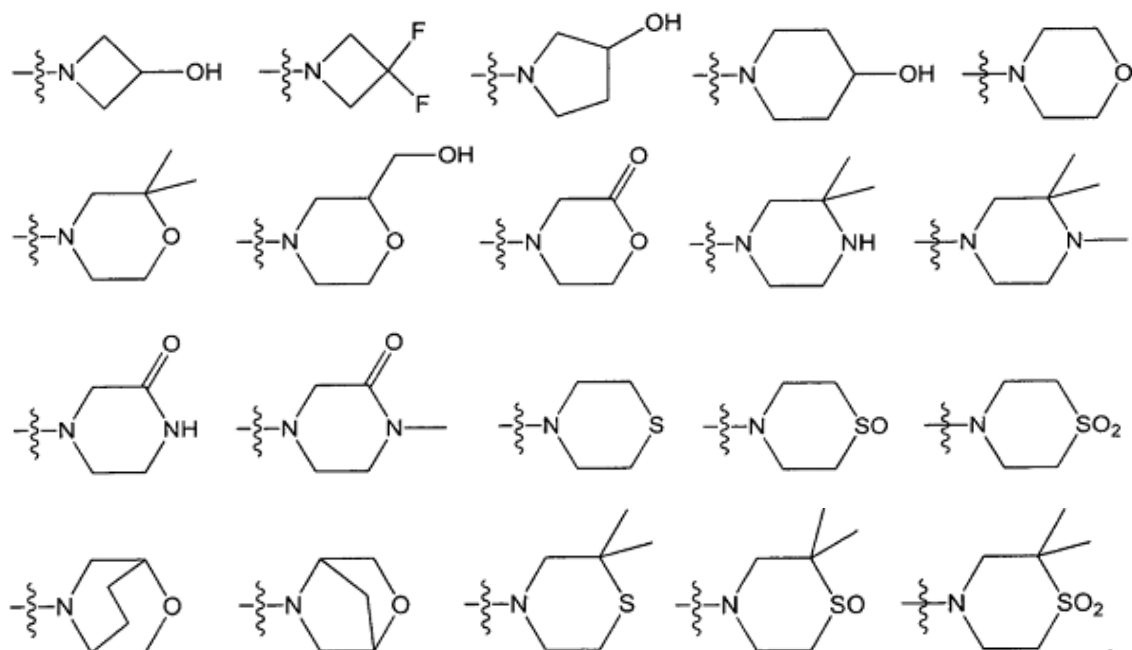
- 5 donde R⁹ representa 0 ó 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, CN, CH₃, OH, OCH₃, NH₂, N(H)(CH₃) o N(CH₃)₂; R⁴ representa H o metilo; y R⁵ representa etilo, 2-propilo (isopropilo), 1 propilo (n-propilo), 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (ter-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo (neopentilo), 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3,3-dimetilbutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilo, así como:





o R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo seleccionado del grupo consistente en

5



Compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo consistente en

001 Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- 002 Amida del ácido 3-(clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N,1,4-trimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 003 Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 004 [3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 005 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-etil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 006 [3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona
- 007 Amida del ácido N-(1-carbamoil-ciclopropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 008 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(1,1-dioxotian-4-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 009 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 010 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 011 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 012 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 013 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 014 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 015 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 016 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 017 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 018 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 019 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 020 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 021 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 022 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 023 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 024 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-pirazin-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 025 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona
- 026 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona
- 027 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 028 [3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 029 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 030 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridín-2-il]oxipiperidín-1-il]metanona
- 031 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridín-2-il]oxipiperidín-1-il]metanona
- 032 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona
- 033 [3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 034 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)metanona

- 035 3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 036 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 037 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 038 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 039 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 040 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 041 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 042 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)metanona
- 043 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 044 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)metanona
- 045 (2,2-Dimetilmorfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona
- 046 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 047 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 048 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 049 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 050 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 051 Amida del ácido N-(1-carbamoil-ciclopropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 052 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 053 Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 054 Amida del ácido N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 055 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 056 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 057 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 058 Amida del ácido 3-(4-Fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 059 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metil-pirazin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 060 Amida del ácido N-[(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 061 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfoniletil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 062 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metanona
- 063 4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-2-ona
- 064 [3-(4-clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona
- 065 [3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 066 Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 067 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 068 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- 069 Amida del ácido N-[(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 070 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 071 Amida del ácido N-(1,1-dioxotiolan-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 072 Amida del ácido N-(2-carbamoi-2-metilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 073 Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 074 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 075 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 076 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N,1-bis(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 077 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 078 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(2-metilsulfonil-etil)-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 079 4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-2-ona
- 080 (2,2-Dimetilmorfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona
- 081 [3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona
- 082 Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 083 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 084 [3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 085 [3-(4-Clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 086 [3-(4-Clorofenil)-1-(3-ciclopropilprop-2-inil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 087 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 088 Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 089 [3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 090 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 091 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(pirrolidin-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 092 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydro-piran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 093 Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 094 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 095 [1-[(1-Amino-ciclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 096 [3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 097 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 098 [3-(4-Clorofenil)-1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 099 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona
- 100 Amida del ácido 3-(4-Clorofenil)-1-[(1-cianociclopropil)metil]-N-(2,2-dimetil-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- 101 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclobutil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 102 [3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin)-metanona
- 103 [3-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona
- 104 [3-(4-clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-metanona
- 105 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 106 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 107 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 108 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 109 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-isopropil-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 110 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 111 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 112 [3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 113 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 114 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 115 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 116 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 117 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 118 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 119 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 120 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 121 [3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 122 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 123 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 124 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 125 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 126 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 127 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 128 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 129 Amida del ácido N-ter-butil-4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico
- 130 [3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1-oxo-[1,4]tiazinan-4-il)-metanona
- 131 Amida del ácido N-ter-butil-4-[3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico
- 132 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 133 Amida del ácido N-[1-(ter-butil-carbamoil)etil]-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-

- 134 (trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 135 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

opcionalmente en la forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo.

- 5 Además, se puede dar preferencia a los compuestos de acuerdo con la invención que provocan al menos una inhibición del 50%, presente a una concentración de 3 μ M, en un análisis fluorescente para los canales Cav2.2 con células HEK293 donde los canales Cav2.2 humano se expresan establemente a una concentración inferior a 3 μ M, de preferencia inferior a 1.000 nM, con particular preferencia inferior a 300 nM, con mayor preferencia inferior a 100 nM, incluso con máxima preferencia inferior a 75 nM, adicionalmente preferentemente inferior a 50 nM, con la máxima preferencia inferior a 10 nM.
- 10 En el proceso, la afluencia de Ca^{2+} se cuantifica con análisis FLIPR con ayuda de un tinte sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, los Países Bajos) en un lector de placas para formación de imágenes fluorescentes (FLIPR 3, Molecular Devices, Sunnyvale, USA), como se describirá más adelante.
- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención y los estereoisómeros correspondientes y también los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes respectivos son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; accidente cerebrovascular (daño neuronal resultante de un traumatismo craneal); trastornos emocionales; epilepsia; esquizofrenia y trastornos neurodegenerativos.
- 20 La presente invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la presente invención para regular los canales de calcio Cav2.2, de preferencia para su uso en el bloqueo de los canales de calcio Cav2.2.
- Así, la presente invención se refiere además a un compuesto según la presente invención para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediados, al menos en parte, por los canales Cav2.2.
- 25 El término "trastornos y/o enfermedades que son mediados, al menos en parte, por los canales Cav2.2", se entiende que incluye cada uno o todos los estados de enfermedad.
- Las sustancias de acuerdo con la invención, por tanto, actúan, por ejemplo, sobre los canales Cav2.2 relevantes en relación a diversas enfermedades, de forma que son adecuadas como compuestos farmacológicamente activos en composiciones farmacéuticas.
- 30 Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención y los estereoisómeros correspondientes y sales y solvatos respectivos son toxicológicamente seguros y, por tanto, son adecuados como ingredientes farmacológicamente activos en composiciones farmacéuticas.
- En otro aspecto de la presente invención, la invención por tanto también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención y opcionalmente uno o más auxiliares adecuados, farmacéuticamente compatibles y/o, si es adecuado, uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.
- 35 La composición farmacéutica según la invención es adecuada para su administración a adultos y niños, incluyendo infantes y bebés.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede encontrar como un líquido semisólido o una forma farmacéutica sólida, por ejemplo como soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, parches adhesivos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o gránulos, si es adecuado comprimidos en tabletas, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido y también se administrarán como tales.
- 40 Además de al menos un compuesto según la invención, si es adecuado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastómeros, su racemato o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastómeros, en cualquier proporción deseada de mezcla, o
- 45

si es adecuado en forma de una sal correspondiente o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene convencionalmente auxiliares farmacéuticos fisiológicamente compatibles adicionales los cuales, por ejemplo, se pueden seleccionar del grupo que consiste en excipientes, materiales de carga, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, tintes, conservantes, agentes detonantes, aditivos deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los auxiliares fisiológicamente compatibles y también de la cantidad de los mismos a utilizar depende de que cómo se va a administrar la composición farmacéutica vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, las membranas mucosas y los ojos. Las preparaciones en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes son de preferencia adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, preparaciones secas que se pueden reconstituir fácilmente y también los espráis de preferencia son adecuados para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos según la invención usados en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en un depósito en forma disuelta o en un parche adhesivo, junto con agentes que estimulan la penetración en la piel si es adecuado, son preparaciones adecuadas para la administración percutánea. Las formas de preparación aplicables oral o percutáneamente pueden liberar el compuesto respectivo de acuerdo con la invención también de forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan con ayuda de medios convencionales, dispositivos, métodos y procesos conocidos en la técnica, tales como se describe por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (Editor), 17^{ava} edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, en particular Parte 8, Capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se introduce aquí a manera de referencia y forma parte de la descripción. La cantidad a administrar al paciente de los compuestos respectivos de acuerdo con la invención de la fórmula general I indicada anteriormente puede variar y, por ejemplo, depende del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y gravedad del trastorno. Convencionalmente se administran de 0,001 a 100 mg/kg, de preferencia de 0,05 a 75 mg/kg, en particular de 0,05 a 50 mg de al menos uno de estos compuestos de acuerdo con la invención por kg del peso corporal del paciente.

Se cree que los canales Cav2.2 están implicados en diversas enfermedades o trastornos de mamíferos tales como seres humanos. Éstos incluyen dolor (por ejemplo dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio, dolor mixto), accidente cerebrovascular (daño neuronal resultante de un traumatismo craneal), epilepsia, trastornos emocionales, esquizofrenia, trastornos neurodegenerativos.

Otra realización de la presente invención es al menos un compuesto según la presente invención para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto, accidente cerebrovascular (daño neuronal resultante de un traumatismo craneal), trastornos emocionales, epilepsia, esquizofrenia y trastornos neurodegenerativos.

Otra realización de la presente invención es al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o profilaxis de dolor, en particular dolor agudo y/o dolor crónico y/o dolor visceral y/o dolor de cabeza y/o dolor inflamatorio y/o dolor mixto.

El dolor agudo de acuerdo con la invención podría incluir dolor nociceptivo y dolor post-operatorio o quirúrgico. El dolor crónico de acuerdo con la invención podría incluir dolor neuropático periférico, tal como neuralgia post-herpética, lesión nerviosa traumática, compresión o atrapamiento de nervios, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, dolor por cáncer neuropático, síndrome de cirugía fallida de columna, neuralgia del trigémino, dolor fantasma de miembros; dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor artrítico crónico y neuralgia relacionada, y dolor asociado a cáncer, quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; dolor neuropático central, tal como dolor relacionado con la esclerosis múltiple, dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, dolor posterior a un accidente cerebrovascular, dolor post-traumático por lesión de la médula espinal, y dolor en demencias; dolor musculoesquelético, como dolor osteoartítico y síndrome de fibromialgia. En el tratamiento del dolor osteoartítico, también se mejora la movilidad de las articulaciones a medida que se reduce el dolor crónico subyacente. De esta forma, al menos un compuesto para el tratamiento de dolor osteoartítico inherentemente también mejorará la movilidad de las articulaciones en pacientes que padecen osteoartritis. El dolor visceral de acuerdo con la invención podría incluir cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn y síndrome de dolor pélvico crónico. El dolor inflamatorio de acuerdo con la invención podría incluir artritis reumatoide y endometriosis. El dolor de cabeza de acuerdo con la invención podría incluir migraña, cefalea en racimo, síndrome de cefalea por tensión, dolor facial y cefalea provocada por otras enfermedades. El dolor mixto de acuerdo con la invención puede incluir dolor lumbar, dolor de cuello y hombro, síndrome de boca ardiente y síndrome de

dolor regional complejo.

En otra realización de la invención, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos emocionales.

- 5 Los trastornos emocionales de acuerdo con la invención podrían incluir trastorno por ansiedad, trastorno por ansiedad social, trastorno por pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias a animales específicos, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, agorafobia, síndrome de estrés post-traumático, adicción (incluyendo dependencia, retirada y/o reincidencia de medicamentos, incluyendo opioides, aunque también fármacos como cocaína, opioides, alcohol y nicotina), trastornos de ansiedad generalizada, trastornos depresivos mayores episódicos o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo
- 10 trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

En otra realización de la invención, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de la epilepsia.

La epilepsia de acuerdo con la invención puede incluir convulsiones parciales como epilepsia del lóbulo temporal, convulsiones de ausencia, convulsiones generalizadas y convulsiones tónico/clónicas.

- 15 Todavía en otra realización de la invención, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos.

Los trastornos neurodegenerativos de acuerdo con la invención podrían incluir la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Huntington, presbiacusia y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

- 20 En particular, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, de preferencia seleccionadas del grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
- 25 Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, de preferencia estados de deficiencia cognitiva, en particular trastornos de la memoria; dependencia a medicamentos; uso indebido de medicamentos; síntomas de retirada en dependencia a medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos, de preferencia desarrollo de tolerancia a opioides naturales o sintéticos; dependencia de fármacos; uso indebido de fármacos; síntomas de retirada en la dependencia de fármacos; dependencia del
- 30 alcohol; uso indebido de alcohol y síntomas de abstinencia en la dependencia del alcohol.

Con particular preferencia, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención es adecuado para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, de preferencia de dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto.

- 35 La presente invención se relaciona además con un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por los canales Cav2.2.

- En particular, la presente invención se refiere entonces además a un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para la profilaxis y/o el tratamiento de
- 40 trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; accidente cerebrovascular (daño neuronal resultante de un traumatismo craneal); trastornos emocionales; epilepsia; esquizofrenia, y trastornos neurodegenerativos.

- Particularmente preferente es un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, de preferencia dolor
- 45 seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, inflamatoria dolor y dolor mixto.

- Agentes farmacéuticamente activos adicionales en el tratamiento del dolor pueden incluir, por ejemplo, i) agonistas o antagonistas opiáceos, ii) antagonistas de los canales de calcio, iii) agonistas o antagonistas del receptor 5HT, iv) antagonistas de los canales de sodio, v) agonistas o antagonistas del receptor NMDA, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) antagonistas NK1, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("NSAID") ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("SSNRI"), x) fármacos antidepresivos tricíclicos, xi) moduladores
- 50

de norepinefrina, xii) litio, xiii) valproato, xiv) neurontina (gabapentina), xv) pregabalina.

Agentes farmacéuticamente activos adicionales en el tratamiento de la depresión o la ansiedad pueden incluir otros agentes antidepresivos o anti-ansiedad, tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI),
5 inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas adenoreceptores, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, en especial agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del receptor de neuroquinina 1, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Así otra realización de la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos o enfermedades, en particular seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; accidente cerebrovascular; trastornos emocionales; epilepsia; esquizofrenia, y
15 trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades en un mamífero, de preferencia de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo consistente en dolor, en especial dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; accidente cerebrovascular; trastornos emocionales;
20 epilepsia; esquizofrenia, y trastornos neurodegenerativos, que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención al mamífero.

Otra realización de la presente invención es un método para regular los canales de calcio Cav2.2, de preferencia para su uso en el bloqueo de los canales de calcio Cav2.2 y, además, un método para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por los
25 canales Cav2.2, en un mamífero, de preferencia trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto; accidente cerebrovascular; trastornos emocionales; epilepsia; esquizofrenia, y trastornos neurodegenerativos, que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención al mamífero.

30 Todas las realizaciones preferentes del primer aspecto de la invención también se prefieren para los otros aspectos y realizaciones y viceversa.

La efectividad contra el dolor se puede demostrar, por ejemplo, en el modelo de Bennett o Chung (Bennett, G.J. and Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral
35 neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363), mediante experimentos de corte en la cola (por ejemplo, de acuerdo con D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)) o mediante la prueba con formalina (por ejemplo, de acuerdo con D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174).

Ejemplos

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de la forma descrita más adelante. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, aunque no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

Todos los materiales de partida que no se describan explícitamente estaban disponibles ya sea comercialmente (detalles de los proveedores tales como Acros, Avocado, Aldrich, Apollo, Bachem, Fluka, FluoroChem, Lancaster, Manchester Organics, MatrixScientific, Maybridge, Merck, Rovathin, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se puede encontrar en Symyx® Available Chemicals Database de MDL, San Ramon, US o la Base de datos SciFinder® del ACS, Washington DC, US, respectivamente, por ejemplo) o la síntesis de los mismos ya se había descrito con precisión en la bibliografía especializada (los alineamientos experimentales se pueden encontrar en la base de datos de Reaxys® Elsevier, Amsterdam, NL o la base de datos SciFinder® del ACS, Washington DC, US, respectivamente, por ejemplo) o se pueden preparar utilizando los
50 métodos convencionales conocidos del experto en la técnica.

La fase estacionaria utilizada para la cromatografía en columna fue gel de sílice 60 (0,04-0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt. Si fue necesario, las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte (principalmente nitrógeno).

Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron. Las proporciones de mezcla de los disolventes en general se indican en proporción volumen/volumen. Si es necesario, las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte (principalmente N₂). El número de equivalentes de reactivos y las cantidades de disolventes empleados, así como las temperaturas y tiempos de reacción, pueden variar ligeramente entre las diferentes reacciones llevadas a cabo por el mismo método (general). El trabajo y los métodos de purificación se adaptaron de acuerdo con las propiedades características de cada compuesto y pueden variar ligeramente para métodos análogos/generales.

Todos los intermedios y compuestos ilustrativos se caracterizaron analíticamente por espectroscopía ¹H-NMR. Además, se realizaron pruebas de espectrometría de masas (MS, m/z para [M+H]⁺) para todos los compuestos ilustrativos y los productos intermedios seleccionados.

La indicación "equivalentes" ("eq." o "eq" o "equiv.") significan equivalentes molares, "RT" o "rt" significa TA (23 ± 7°C), "M" son indicaciones de concentración en mol/l, "aq." significa acuosa, "sat." significa saturado, "sol." significa solución "conc." significa concentrado. Las proporciones de mezcla de los disolventes en general se establecen en proporción volumen/volumen.

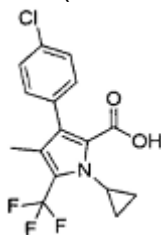
En las descripciones de los experimentos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Boc = ter-butiloxycarbonilo; BOP-Cl = cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfonio; CC = cromatografía en columna; d = día(s); DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIAD = diisopropilazodicarboxilato; DCE = 1,1-dicloroetano; DCM = diclorometano; DIAD = diisopropilazodicarboxilato; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDCI = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida; Et₂O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora(s); HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; MeCN = acetonitrilo; Mel = yodometano; MeOH = metanol; NBS = N-bromosuccinimida; OAc = acetato; min = minuto(s); n-BuLi = n-buti-litio; Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); Pd(dppf)Cl₂ = [1,1-bis(difenilfosfin)ferrocen]-dicloropaldio(II); PPh₃ = trifenilfosfina; PiBOP = (benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato); RT = temperatura ambiente; TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno; ter = terciario; THF = tetrahidrofurano; TosOH = ácido p-toluensulfónico; XPhos = 2-di-ter-butilfosfin-2''4',6'-triisopropilbifenilo.

1. Síntesis de los compuestos de ejemplo

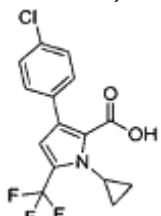
1.1 Síntesis de bloques fundamentales de ácido carboxílico (ACI)

1.1.1 Ácido 3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACM)



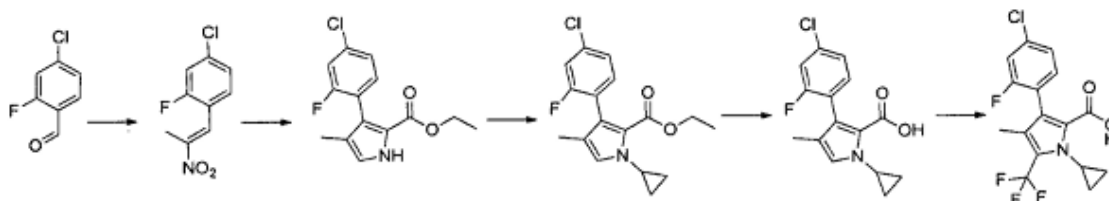
La síntesis de ACI-1 se llevó a cabo en analogía con ACI-3.

1.1.2 Ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-2)



Los primeros 3 pasos de la síntesis de ACI-2 se llevaron a cabo en analogía con ACI-4; los últimos 3 pasos en analogía con ACI-3.

1.1.3 Ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-3)



Paso 1: (E)-4-Cloro-2-fluoro-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno

Se calentó a reflujo 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (25 g, 157,6 mmol), nitroetano (12,43 ml, 173,35 mmol), ortoformiato de trimetilo (38 ml, 346,62 mmol), metilamina·HCl (8,3 g, 122,9 mmol) y acetato de potasio (10,8 g, 98,14 mmol) en MeOH (125 ml) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con H₂O (200 ml), salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo triturado con MeOH (30 ml) proporcionó un sólido color amarillo. Éste se extrajo por filtración y se lavó con MeOH enfriado (25 ml) para producir 15 g (44 %) del producto deseado como un sólido color amarillo.

Paso 2: 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se trató con isocianoacetato de etilo (9,6 ml, 88,35 mmol) y DBU (6,97 ml, 88,31 mmol) a 0°C (E)-4-cloro-2-fluor-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (15 g, 215 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 200 ml), solución de salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 100-200 mesh); el producto puro se eluyó con EtOAc al 5% en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (10,5 g, 53 %) como un sólido color blanquecino.

Paso 3: 3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución agitada de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5 g, 17,79 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,06 g, 35,58 mmol) y Na₂CO₃ (3,77 g, 35,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agregó a una suspensión agitada de acetato de cobre (II) (8,72 g, 48,05 mmol), 2,2'-bipiridilo (2,77 g, 17,79 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) a RT. La mezcla de reacción luego se calentó a 80°C durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O (100 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto crudo, que se purificó mediante CC (gel de sílice; malla 60-120); el producto se eluyó mediante EtOAc al 10-12% éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (3,70 g, 65,02%) como un sólido color castaño.

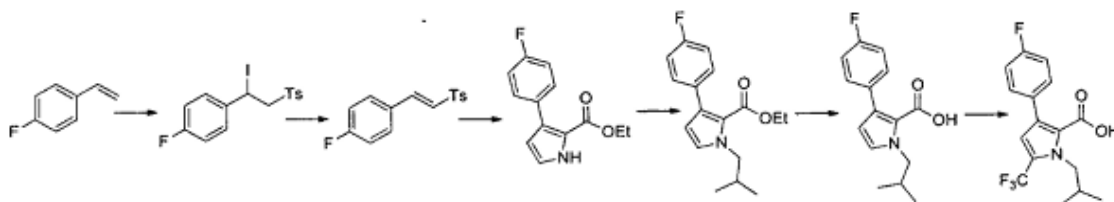
Paso 4: Ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se agregó NaOH 8M (20 ml) a una solución de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (4 g, 12,5 mmol) en EtOH (50 ml) a RT y se llevó a reflujo a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo, que se acidificó (pH~2) con HCl 6N a 0°C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (3,1 g, 84,9 %) como un sólido color blanquecino.

Paso 5: Ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-3)

Se burbujó gas CF₃I (10 g) a través de una solución de ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (4,5 g, 15,35 mmol) y FeSO₄·7H₂O (2,56 g, 9,21 mmol) en DMSO (45 ml) a RT durante 5 min. Se agregó H₂O₂ acuosa al 30% (10 ml, 92,1 mmol) a 0°C y todo luego se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el crudo, que se purificó mediante CC (gel de sílice; 60-120 mesh); el producto se eluyó con EtOAc al 13-15% en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (1,97 g, 35,6%) como un sólido color blanco.

1.1.4 Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-4)



Paso 1: 1-Fluor-4-(1-iodo-2-tosiletil)benceno

4-Fluoroestireno (10,5 g, 85,96 mmol) y nitrato de amonio cérico (94,25 g, 171,93 mmol) se agregaron sucesivamente a una suspensión de p-toluenosulfonato de sodio (22,95 g, 128,93 mmol) y NaI (19,3 g, 128,95 mmol) en MeCN (400 ml) bajo atmósfera de Ar a RT y se agitaron durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (300 ml) y DCM (250 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (21 g, 60%).

10 Paso 2: (E)-1-fluor-4-(2-tosilvinil)benceno

Se agregó trietilamina (14,46 ml, 103,94 mmol) a una solución de 1-fluor-4-(1-iodo-2-tosiletil)benceno (21 g, 51,9 mmol) en MeCN (210 ml) y se agitó durante 1 h a RT. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido, que se disolvió en DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con KHSO₄ 1M (500 ml), H₂O (500 ml), solución de salmuera (500 ml); se secó sobre Na₂SO anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el crudo. El crudo se purificó mediante CC [gel de sílice (100-200 mesh; EtOAc: éter de petróleo = 1:9%)] para proporcionar 8.9 g del producto deseado (62%) como un sólido color blanco.

Paso 3: 3-(4-Fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

NaH (60% en aceite mineral; 1,54 g, 38,68 mmol) se agregó en porciones a una solución de (E)-1-fluor-4-(2-tosilvinil)benceno (8,9 g, 32,23 mmol) e isociano-acetato de etilo (3,85 ml, 35,46 mmol) en THF (200 ml) a 0°C y la mezcla de reacción luego se agitó a RT durante 2 h. Se agregó EtOH (20 ml) y los disolventes se evaporaron para proporcionar un residuo. El residuo se dividió entre EtOAc (200 ml) y salmuera (200 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el crudo. El crudo se purificó mediante CC (alúmina neutra; EtOAc: éter de petróleo = 2:8) para proporcionar 5 g del producto deseado (66%).

Paso 4: 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (7 g, 30,03 mmol) en DMF (40 ml) se agregó a una mezcla de NaH al 60% (1,8 g, 45,04 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C bajo atmósfera de N₂ y se agitó durante 15 min. Se agregó bromuro de isobutilo (3,6 ml, 33,01 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a RT y luego se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se inactivó con salmuera (20 ml) a 0°C. La concentración al vacío proporcionó un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante CC (gel de sílice (60-120 mesh; EtOAc: éter de petróleo = 2:8) para proporcionar 7 g del producto deseado (80%) como un líquido color amarillo.

Paso 5: Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirrol-2-carboxílico

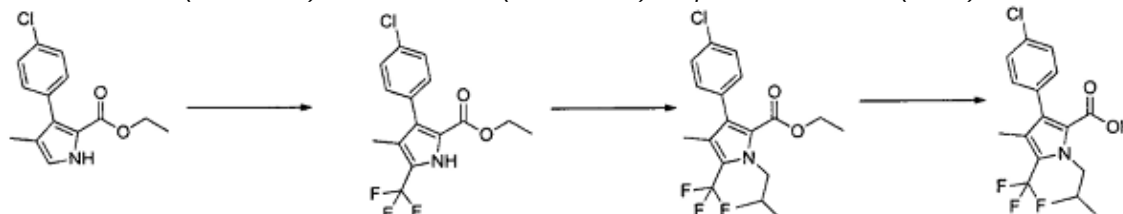
Se agregó NaOH 8M (70 ml) a una solución de 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (7 g, 24,20 mmol) en EtOH (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó (pH=2) con HCl 6N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporaron al vacío para proporcionar el crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo (2 x 20 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar el producto deseado (4 g, 63%) como un sólido incoloro.

Paso 6: Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-4)

Se burbujeó gas de CF₃I (10 g) a través una solución de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirrol-2-carboxílico (4 g, 15,29 mmol) en DMSO (40 ml) y FeSO₄·7H₂O (2,55 g, 9,177 mmol) a RT durante 5 min, se agregó H₂O₂ acuoso al 30% (10,4 ml, 91,77 mmol) a 0°C y la mezcla luego se agitó a RT durante 16 h. La

mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con H₂O (150 ml), salmuera (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante CC (gel de sílice; 100-200 mesh; EtOAc al 5-10% en éter de petróleo) para proporcionar un sólido. La trituración con pentano proporcionó el producto deseado (1,6 g, 41%) como un sólido incoloro.

1.1.5 Ácido 3-(4-clorofenil)-1-isobutilmetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-5)



Paso 1: 3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo [paso 2, PY-1] (4,42 g, 16,78 mmol) en DMF seca (75 ml) se enfrió en un baño con hielo bajo N₂. Por último, se agregó FeSO₄·7H₂O (2,80 g, 10,07 mmol), seguido por cloruro de trifluorometanosulfonilo (3,58 ml, 33,6 mmol). Posteriormente se agregó gota a gota H₂O₂ acuoso al 35% (4,41 ml, 50,3 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se agregó más FeSO₄·7H₂O (2,80 g, 10,07 mmol), seguido por cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,8 ml, 16,78 mmol) y la adición gota a gota de H₂O₂ acuoso al 35% (2,0 ml, 22,84 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se vació en agua con hielo (200 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se extrajo por filtración y se lavó con H₂O (2 x 20 ml). El producto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración al vacío. El producto se purificó utilizando gravedad CC (sílice, heptano/EtOAc, 98:2 → 9:1) para proporcionar el producto deseado (3,2 g, 57%) como un sólido color blanco.

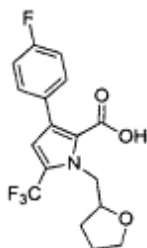
Paso 2: 3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 9,65 mmol) en DMF seco (25 ml), bajo N₂, se agregó Cs₂CO₃ (6,29 g, 19,29 mmol), seguido por 1-iodo-2-metilpropano (1,23 ml, 10,61 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con *i*-Pr₂O (25 ml) y el sólido se extrajo por filtración. El filtrado se diluyó con *i*-Pr₂O (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentración al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 98:2 → 8:2). También, se obtuvo una fracción de mezcla que contenía el producto, que se purificó adicionalmente utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 100:0 → 95:5). Ambos lotes de producto se combinaron y se purificaron adicionalmente por cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, 100:0 → 98:2) para proporcionar el producto deseado (1,83 g, 49%) como un aceite color amarillo.

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-5)

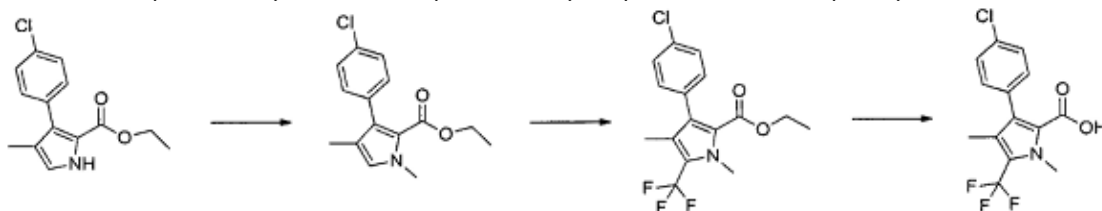
Una solución de NaOH (1,89 g, 47,2 mmol) en H₂O (10 ml) se agregó a una solución de 3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,83 g, 4,72 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y EtOH (10 ml). La solución color amarillo claro se calentó a 80°C utilizando un condensador de reflujo durante 1 h. El condensador de reflujo se retiró y se continuó el calentamiento durante 3 h. El condensador de reflujo se reemplazó y el calentamiento se continuó durante 20 h a una temperatura con baño de aceite a 70°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un sólido color amarillo. El producto se diluyó con H₂O (20 ml) y se enfrió en un baño con hielo antes de la adición de KHSO₄ 1M acuoso (48 ml) para proporcionar un sólido color blanco. La filtración no fue exitosa. El producto se disolvió en EtOAc (150 ml) y se combinó con el filtrado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ 1M acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración al vacío. El producto se purificó utilizando gravedad CC (sílice, heptano/EtOAc, 1:1) para proporcionar el producto deseado (1,407 g, 83%).

1.1.6 Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-6)



La síntesis de ACI-6 se llevó a cabo en analogía con ACI-4.

1.1.7 Ácido 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-7)



5 Paso 1: 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo [paso 2, PY-1] (4 g, 15.17 mmol) y K_2CO_3 (4.19 g, 30.3 mmol) en MeCN (50 ml) se agregó CHI (2.83 ml, 45.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C y se enfrió a RT después de 7 h. Se agregaron K_2CO_3 (4.19 g, 30.3 mmol) y Mel (2.83 ml, 45.5 mmol) y la agitación continuó durante la noche. La reacción se calentó durante 7 h a 60°C, se enfrió a RT y se diluyó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con DCM (250 ml), los disolventes combinados se secaron y se evaporaron para dar por resultado 4 g de un aceite color amarillo, que era una mezcla del material de partida y el producto (2:1). Esta mezcla se disolvió en THF seco (30 ml) bajo atmósfera de N_2 y se agregó en porciones NaH al 60% en aceite mineral (0.780 g, 19.5 mmol). Después de 20 min, se agregó Mel (2.83 ml, 45.5 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h a RT. La mezcla de reacción se vació en H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (350 ml). Los disolventes se secaron y se evaporaron, lo cual proporcionó el producto deseado (3.7 g, 88%) como un aceite color amarillo.

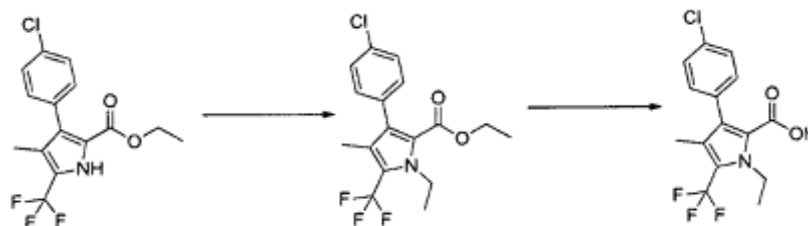
Paso 2: 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2.68 g, 9.65 mmol) en DMSO (50 ml) y se agregó $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (1.610 g, 5.79 mmol). La solución color castaño oscuro se agitó durante 5 min, luego se burbujeó CF_3I (gas) durante 2 min. La mezcla se agitó durante 5 min a RT. Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño con hielo hasta que se solidificó. Se agregó H_2O_2 al 30% acuoso (1.971 ml, 19.30 mmol) en una corriente lenta vía una jeringa y la mezcla se agitó en un baño con hielo durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa gota a gota de salmuera (25 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min a RT. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración al vacío, para proporcionar 3.13 g de un aceite color castaño. El producto se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc 95:5 a 7:3) para proporcionar el producto deseado (1.58 g, 47%) como un aceite color amarillo.

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-7)

Se agregó una solución de NaOH (1.712 g, 42.8 mmol) en H_2O (7.5 ml) a una solución de 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1.48 g, 4.28 mmol) en una mezcla de MeOH (7.5 ml) y THF (7.5 ml). La solución color amarillo se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se enfrió en un baño con hielo. La mezcla se acidificó utilizando una disolución de $KHSO_4$ 1M acuoso (50 ml) y se agregó salmuera (25 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de concentración al vacío. El producto se recrystalizó a partir de i -Pr $_2$ O para proporcionar el producto deseado (703 mg, 51%) como copos incoloros.

1.1.8 Ácido 3-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-8)



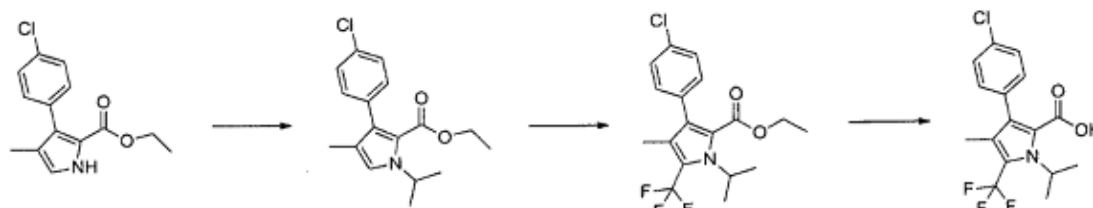
Paso 1: 3-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 5 A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,310 g, 0,94 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó K_2CO_3 (0,260 g, 1,88 mmol) y yoduro de etilo (0,440 g, 2,82 mmol, 0,23 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante CC flash (sílice, gradiente hexano al 10%/EtOAc 90:10) para proporcionar el producto deseado (0,325 g, 96%) como un material pegajoso color castaño.

10 Paso 2: Ácido 3-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-8)

- 15 A una solución de 3-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,325 g, 0,9 mmol) en una mezcla de disolventes THF:MeOH: H_2O (3:2:1) (8 ml) se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (0,378 g, 9 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O , se acidificó (pH 2) con una disolución de HCl 6N acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (0,325 g, 96%) como un sólido blanquecino.

1.1.9 Ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-9)



20 Paso 1: 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 25 A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo [paso 2, PY-1 (3,0 g, 11,38 mmol) en DMF seco (30 ml) se agregó Cs_2CO_3 (18,53 g, 56,9 mmol) y 2-iodopropano (3,41 ml, 34,1 mmol). La mezcla se agitó en un recipiente sellado a RT durante 20 h. se agregó más Cs_2CO_3 (7,41 g, 22,75 mmol) seguido por 2-iodopropano (1,14 ml, 11,38 mmol). La agitación se continuó a RT durante 72 h. La mezcla se acidificó cuidadosamente con $KHSO_4$ 1M acuoso y el producto se extrajo con EtOAc/ i -Pr $_2$ O (1/1, v/v, 300 ml). La capa orgánica se lavó con $KHSO_4$ 1M acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentración al vacío para proporcionar el producto deseado (3,34 g, 96%) como un sólido color naranja que se solidificó en reposo.

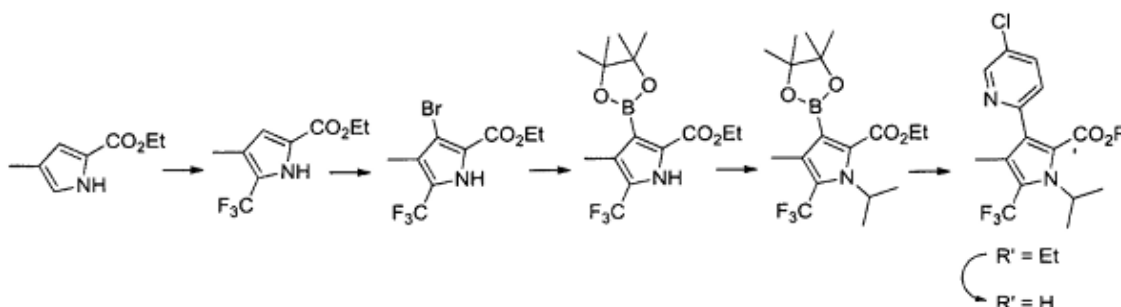
Paso 2: 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 30 A una solución enfriada de 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,3 g, 10,79 mmol) en DMF (100 ml) se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo (2,46 ml, 21,58 mmol) y se trituró finamente $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (1,80 g, 6,47 mmol). Después de 5 min, se agregó gota a gota vía una jeringa H_2O_2 acuoso al 30% (3,63 ml, 32,4 mmol) durante 30 min, mateniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a 3°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre H_2O enfriada con hielo (400 ml) y el producto se extrajo con i -Pr $_2$ O (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes del secar sobre Na_2SO_4 y concentración al vacío. El producto crudo se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 100:0→95:5) para proporcionar el producto deseado (1,190 mg, 29%) como un sólido color blanco. Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 99:1→97:3) y se purificaron nuevamente utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 100:0→98:2) para proporcionar otro lote de producto deseado (8,22 mg, 20%) como un sólido blanquecino. Rendimiento total: 2,01 g (50%).
- 40

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-9)

- A una solución de 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (823 mg, 2,202 mmol) en DMSO (4 ml) se agregó NaOH (352 mg, 8,81 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 3 h. Se agregó más DMSO (4 ml) para ayudar a la agitación y también se agregó más NaOH (176 mg, 4,4 mmol). La agitación se continuó durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se acidificó utilizando KHSO_4 1M acuoso (14,3 ml). La suspensión se agitó vigorosamente para deshacer las partículas adherentes. Se había formado un sólido que se extrajo por filtración y se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y se desechó EtOAc (2 x 2 5 ml). También se formó un terrón de goma sobre la barra de agitación, que se disolvió en EtOAc/ H_2O (1/1, v/v, 25 ml). Todas las capas se combinaron y se separó. La capa orgánica se lavó con HSO_4 1M acuoso (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentración *al vacío* para proporcionar el producto deseado (757 mg, 99%) como un sólido blanquecino.

1.1.10 Ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-10)



Paso 1: 4-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- A una solución de 4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (9,05 g, 59,1 mmol) y cloruro de trifluorometansulfonilo (12,5 ml, 118 mmol) en DMF seco (275 ml) se agregó $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (9,86 g, 35,4 mmol). La reacción se enfrió en un baño con hielo y se agregó gota a gota H_2O_2 acuoso al 30% (12,1 ml, 118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y posteriormente se agregaron cloruro de trifluorometansulfonilo (12,5 ml, 118 mmol), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (9,86 g, 35,4 mmol) y H_2O_2 acuoso al 30% gota a gota (12,1 ml, 118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h y la mezcla de reacción se vació sobre agua con hielo mientras se estuvo agitando vigorosamente. Se extrajo por filtración un sólido color blanco y se lavó con H_2O enfriada con hielo (2 x 50 ml), se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando por resultado el producto deseado (10,51 g, 74%).

Paso 2: 3-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- A una solución de 4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (10,5 g, 43,7 mmol) en MeCN (125 ml) se agregó K_2CO_3 (6,56 g, 47,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se agregó en porciones NBS (8,45 g, 47,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se dejó calentar a RT. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min y el precipitado se extrajo por filtración, se lavó con H_2O (2 x 250 ml) y se secó sobre un filtro durante 1 h. El residuo se disolvió en Et_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto deseado (12,22 g, 80%).

Paso 3: 4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- Se agregó XPhos (1,10 g, 2,30 mmol) a una solución de 3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (6,00 g, 18,6 mmol) en dioxano seco (60 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 15 min. A la mezcla de reacción se agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,70 ml, 60,0 mmol), Et_3N (8,36 ml, 60 mmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,549 g, 0,600 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h (baño de aceite pre-caliente). La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. CC (sílice, heptano/EtOAc, 6:1) del residuo proporcionó el producto deseado (6,07 g, 93%).

Paso 4: 1-Isopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón y enfriada en un baño con hielo, se agregó gota a gota DIAD (2,12 ml, 10,9 mmol) a

una solución de PPh_3 (3,58 g, 13,7 mmol) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,16 g, 9,10 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 min y se gota a gota *i*-PrOH (0,842 ml, 10,9 mmol). El baño con hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó PPh_3 extra (3,58 g, 13,7 mmol) mediante la
 5 adición gota a gota de DIAD (2,12 ml, 10,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota *i*-PrOH (0,842 ml, 10,9 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregó *i*-Pr₂O y el precipitado resultante se extrajo por filtración y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante CC (1^{ero}: sílice, heptano/EtOAc, 9:1; 2^o: sílice, heptano/EtOAc, 9:1) para proporcionar el producto deseado (2,28 g, 64%).

10 Paso 5: 3-(5-Cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

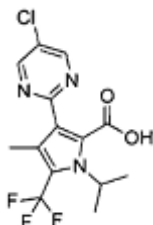
A una solución de 1-isopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,05 g, 5,27 mmol) y 2-bromo-5-cloropiridina (1,520 g, 7,90 mmol) en DME (40 ml) se agregó Cs_2CO_3 (5,15 g, 15,8 mmol) y H_2O (10 ml). La mezcla se desgasificó al burbujear argón durante 30 min. Se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (385 mg, 0,527 mmol) y la mezcla se colocó en el baño de aceite pre-caliente a
 15 105°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregaron más 2-bromo-5-cloropiridina (0,052 g, 0,270 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 g, 0,137 mmol) y se continuó el calentamiento durante 30 min. La mezcla se enfrió a RT y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). La solución se filtró sobre celite y el residuo se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y la concentración *al vacío*. El producto crudo se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→9:1) para proporcionar el producto deseado (1,48 g, 75%) como un sólido color blanco.

20

Paso 6: Ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-10)

A una solución de 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo
 25 (1,48 g, 3,95 mmol) en DMSO (25 ml) se agregó NaOH (0,948 g, 23,69 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 ml) y se agregó KHSO_4 1M acuoso (24 ml). El sólido se extrajo por filtración, el residuo se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y se secó en aire bajo un flujo de N_2 para proporcionar el producto deseado (1,48 g, '108%') como un sólido color blanco.

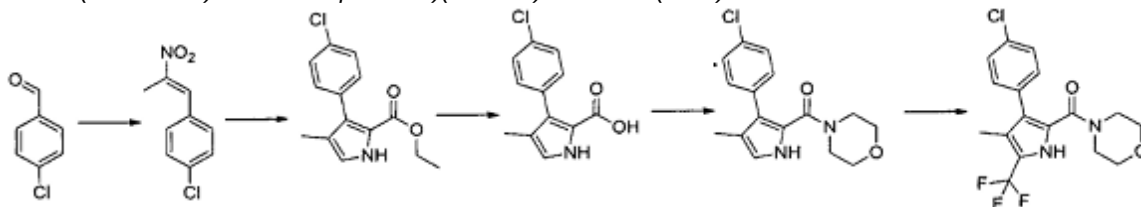
30 1.1.11 Ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-11)



La síntesis de ACI-11 se llevó a cabo en analogía con ACI-10.

1.2 Síntesis de bloques fundamentales de pirrol (PY)

1.2.1 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il(morfolin)metanona (PY-1)



35 Paso 1: (E)-1-Cloro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno

Una solución de 4-clorobenzaldehído (58,5 g, 416 mmol), nitroetano (90 ml, 1249 mmol) y piperidina (8,22 ml, 83 mmol) en tolueno (400 ml) se agitó a reflujo (Dean-Stark) durante 4 h. La mezcla se dejó reposar a RT durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de EtOH
 40 absoluto para proporcionar 51,81 g (63%) del producto deseado.

Paso 2: 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de (E)-1-cloro-4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (11,6 g, 58,7 mmol) y 2-isocianoacetato de etilo (7,0 g, 62 mmol) en THF seco (30 ml) e *i*-PrOH (30 ml) se agregaron 2,6 mmol TBD/g de poliestireno (24,8 g, 64,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con *i*-PrOH/THF (1/1, v/v, 40 ml), seguido por EtOH (ca. 20 ml). El filtrado combinado se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar 16,95 g ('109%') del producto deseado.

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (16,95 g, max. 58,7 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) y THF (30 ml) se agregó H₂O (30 ml) y NaOH (51,4 g, 1,285 mol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 90 min y se dejó reposar a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Con enfriamiento sobre un baño con hielo, se agregó hielo (250 ml) seguido por la adición gota a gota de HCl 6M acuoso (250 ml). Después de agitar a 0°C durante 2 h, la suspensión se filtró y el residuo se lavó con H₂O (2 x 50 ml). El producto se secó sobre un filtro durante la noche para obtener 12,30 g (89% durante dos pasos) del producto deseado.

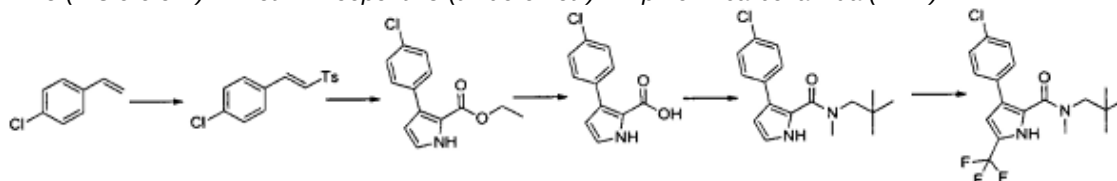
Paso 4: (3-(4-Clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona

Una suspensión de ácido 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (7,23 g, 30,7 mmol) y morfolina (6,68 ml, 77 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó EDCI (7,65 g, 39,9 mmol) seguido por HOAt (3,76 g, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregó DCM (100 ml) y la mezcla se extrajo con KHSO₄ 1M acuoso (3 x 200 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml), salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar 7,91 g (85%) del producto deseado.

Paso 5: (3-(4-Clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (PY-1)

Se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo (0,522 ml, 4,92 mmol) a una solución de (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (1,00 g, 3,28 mmol) en DMF seco (30 ml). A 0°C, se agregó FeSO₄·7H₂O (0,365 g, 1,312 mmol) seguido por la adición gota a gota de H₂O₂ acuoso al 30% (0,670 ml, 6,56 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se agregó a hielo/H₂O (100 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se intentó una filtración, aunque no fue exitosa. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se dejaron reposar durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto se combinó con el lote del producto crudo descrito más adelante y se purificó. Se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo (4,60 ml, 43,4 mmol) a una solución de (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (6,62 g, 21,72 mmol) en DMF seco (200 ml). A 0°C, se agregó FeSO₄·7H₂O (3,62 g, 13,03 mmol) seguido por la adición gota a gota de H₂O₂ acuoso al 30% (6,66 ml, 65,2 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agregó a hielo/H₂O (500 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se intentó una filtración, aunque no fue exitosa. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se extrajo con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se evaporaron bajo presión reducida y se co-evaporó con tolueno (2x). El lote resultante de producto crudo se combinó con el lote crudo descrito anteriormente y se purificó mediante CC (sílice, heptano/EtOAc, 4:1→3:1→2:1→1:1), para proporcionar 6,03 g (65%) del producto deseado.

1.2.2 3-(4-Clorofenil)-N-metil-N-neopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (PY-2)



Paso 1: (E)-1-Cloro-4-(2-tosilvinil)benceno

A una suspensión de 4-metilbencensulfonato de sodio (68,7 g, 386 mmol) en DMSO (350 ml) se agregó AcOH (350 ml). Posteriormente, se agregaron KI (61,1 g, 368 mmol), 2,2'-bipiridina (5,48 g, 35,1 mmol), CuI (6,68 g, 35,1 mmol) y 4-cloroestireno (40,7 ml, 317 mmol). La mezcla de reacción se calentó directamente a 100°C con un baño de aceite pre-caliente y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y luego se vació en agua con hielo (1,4 l). La suspensión formada se agitó durante 0,5 h y el precipitado se filtró, se lavó con H₂O (3 x 700 ml) y una pequeña cantidad de *i*-Pr₂O (2x). El precipitado se disolvió en tolueno caliente (1 l), se filtró y las impurezas restantes se lavaron con tolueno caliente (2x). El filtrado combinado se dejó reposar hasta cristalizar. Los cristales se lavaron con tolueno (2x) y se secaron

sobre un filtro para proporcionar el producto deseado (37,07 g). El licor madre se concentró y se cristalizó (*i*-PrOH) para proporcionar el producto extra (21,54 g). Los cristales se combinaron (5,61 g, 63%).

Paso 2: 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 5 Durante un periodo de 30 min, una solución de 2-isocianoacetato de etilo (25,0 g, 221 mmol) y (E)-1-cloro-4-(2-tosilvinil)benceno (58,6 g, 200 mmol) en THF seco (200 ml) y DMF seco (200 ml) se agregó a una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (9,61 g, 240 mmol) en THF seco (400 ml) mientras se estaba enfriando con un baño con agua. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego se inactivó con acuoso NH₄Cl saturado (400 ml) y se concentró a un volumen más pequeño. El residuo se extrajo con tolueno (1 l). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (400 ml) y salmuera (2 x 400 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en Et₂O caliente, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a CC (sílice, tolueno/acetona, 99:1) proporcionando dos fracciones. La primera fracción fue el producto puro (18,2 g) y la segunda fracción se purificó adicionalmente mediante cristalización (MeCN/H₂O) para proporcionar el producto deseado (1,93 g). El licor madre se concentró y la cristalización (MeCN/H₂O/EtOH) del residuo también proporcionó el producto (1,37 g). El rendimiento combinado del producto deseado fue 15 21,5 g (43%).

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

- A una suspensión de 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (20,1 g, 80,0 mmol) en EtOH (80 ml) y H₂O (80 ml) se agregó LiOH·H₂O (16,9 g, 402 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se agregó LiOH·H₂O extra (6,76 g, 161 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. 20 La mezcla de reacción se concentró a un volumen menor y se agregó H₂O extra. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h y a RT durante el fin de semana. La mezcla de reacción se acidificó con KHSO₄ 1M acuoso mientras se estaba enfriando con un baño con hielo. El precipitado formado se extrajo por filtración, se lavó con H₂O (2x) y se secó sobre un filtro durante la noche. El residuo se suspendió en EtOH (200 ml) y H₂O (200 ml) y se agregó LiOH·H₂O (33,8 g, 805 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche, se dejó enfriar a RT y se concentró. La mezcla de reacción se acidificó con KHSO₄ 1M acuoso 25 mientras se estaba enfriando con un baño con hielo. El precipitado formado se filtró, se lavó con H₂O (2x) y se secó sobre un filtro durante la noche. El producto se disolvió en EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un producto impuro (14,8 g, puro al 52%, 43%).

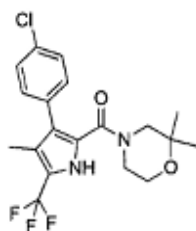
Paso 4: 3-(4-Clorofenil)-N-metil-N-neopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

- 30 Al ácido 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (14,8 g, puro al 52%, 34,7 mmol) en DME seco (200 ml) se agregó DIPEA (25 ml, 143 mmol), clorhidrato de N,2,2-trimetilpropan-1-amina AMN-1 (7,17 g, 52,1 mmol) y BOP-Cl (10,6 g, 41,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1 l), se lavó con KHSO₄ 1M acuoso y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se agitó en *i*-Pr₂O durante 10 min. y los sólidos se extrajeron por filtración. La cristalización (EtOAc) del residuo y su licor madre posterior proporcionaron el producto deseado 35 (7,45 g, 70%).

Paso 5: 3-(4-Clorofenil)-N-metil-N-neopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida

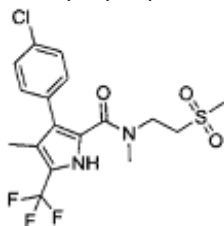
- Se agregó K₂HPO₄ (1,71 g, 9,84 mmol) a una solución de 3-(4-clorofenil)-N-metil-N-neopentil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,00 g, 3,28 mmol) en DMF seca (30 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 15 min. Se agregaron dicloro-tris(1,10-fenantrolin)rutenio (II) hidratado (0,118 g, 0,164 mmol) y cloruro de trifluorometansulfonilo (0,522 ml, 4,92 mmol) y la suspensión se irradió mediante una bombilla (E27-23W, 4000K, 165 mA) durante la noche. Se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo extra (0,522 ml, 4,92 mmol) y la mezcla de reacción y la suspensión se irradió mediante una bombilla durante otras 4 h. La mezcla de reacción se vació en H₂O enfriada con hielo, se agitó durante 10 min y el precipitado se extrajo por filtración. El precipitado se lavó con H₂O (2x) y se secó sobre un filtro. El residuo se purificó primero mediante CC (sílice, heptano/EtOAc, 3:1) y luego mediante cristalización (*i*-Pr₂O/heptano) para proporcionar el producto deseado (400 mg, 33%). El licor madre se concentró y la cristalización (*i*-Pr₂O/heptano) del residuo proporcionó un producto extra (69 mg, 6%). Rendimiento total: 469 mg (39%).

1.2.3 (3-(4-Clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)(2,2-dimetilmorfolin)-metanona (PY-3)



La síntesis de PY-3 se llevó a cabo en analogía con PY-1.

1.2.4 3-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-N-(2-(metilsulfonil)etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (PY-4)



5 La síntesis de PY-4 se llevó a cabo en analogía con PY-1.

1.3 Síntesis de bloques fundamentales alcohólicos (AOH)

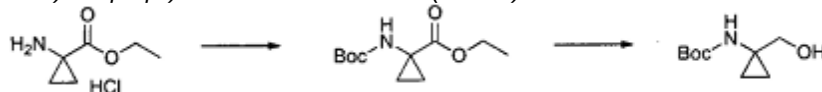
1.3.1 2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)etanol (AOH-1)

10 Se preparó una suspensión de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (100 mg, 0,772 mmol) y K_2CO_3 (320 mg, 2,316 mmol) en MeCN (3 ml) y se agregó 2-bromoetanol (0,071 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche con exclusión de luz. La suspensión se decantó y el sobrenadante se filtró sobre Celite. El residuo se combinó con EtOAc (20 ml) y se agitó bien, el sobrenadante resultante se filtró sobre Celite. La combinación de filtrados se concentró *al vacío* para dar por resultado en 58 mg del producto crudo como un aceite turbio.

1.3.2 3-Ciclopropilprop-2-in-1-ol (AOH-2)

15 Se agregó n-BuLi 2,5M en hexanos (13,31 ml, 33,3 mmol) a ciclopropilacetileno (2,56 ml, 30,3 mmol) en THF seco (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego se enfrió a -78°C. Se agregó paraformaldehído (1,14 g, 37,8 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción luego se agitó a -78°C y se calentó a RT durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío, se agregó EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada
20 se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1.0→65:35) para proporcionar un aceite de color ligeramente amarillo del producto deseado (1,52 g, 52%).

1.3.3 (1-(Hidroximetil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo (AOH-3)



Paso 1: 1-((ter-Butoxicarbonil)amino)ciclopropanoato de etilo

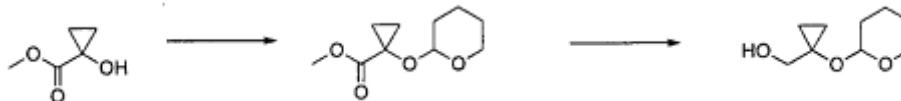
25 A una solución de 1-aminociclopropanoato clorhidrato (3,22 g, 19,4 mmol) en DCM (35 ml) se agregó trietilamina (2,71 ml, 19,4 mmol) con lo cual se obtuvo una suspensión. Durante aproximadamente 2 min se agregó gota a gota una solución de Boc_2O (4,24 g, 19,4 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregaron $KHSO_4$ 1M acuoso (100 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se evaporó bajo presión reducida y se co-evaporó con THF (2x), para proporcionar
30 4,31 g (97%) del producto deseado.

Paso 2: (1-(Hidroximetil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo (AOH-3)

Se disolvió 1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropanoato de etilo (4,31 g, 18,80 mmol) en THF seco (20 ml), se agregó gota a gota $LiBH_4$ 2M en THF (10,34 ml, 20,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregó más $LiBH_4$ 2M en THF (5 ml, 10 mmol) y se continuó la agitación a RT durante 6 h. Se
35 agregó Na_2SO_4 (15 g) seguido por H_2O (10 ml). La suspensión se agitó a RT durante el fin de semana. La suspensión se filtró sobre una almohadilla de Na_2SO_4 y el residuo se lavó con DCM. El filtrado combinado se

evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante CC (sílice, heptano/EtOAc, 1:1), para proporcionar 2,78 g (79%) del producto deseado.

1.3.4 (1-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropil)MeOH (AOH-4)



5 Paso 1: 1-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropanato de metilo

Se disolvió 1-hidroxiciclopropanoato de metilo (1,12 g, 9,65 mmol) en DCM (15 ml) y se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (0,9 ml, 10,13 mmol), seguido por p-toluensulfonato de piridinio (0,242 g, 0,965 mmol). La solución incolora se agitó a RT en un recipiente sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La suspensión blanca se dividió entre salmuera (20 ml) y Et₂O (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ antes de la concentración al vacío. El producto se purificó utilizando CC (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→8:2) para proporcionar el producto deseado (1,16 g, 60%) como un aceite incoloro.

Paso 2: (1-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropil)MeOH (AOH-4)

Bajo atmósfera de N₂, se disolvió 1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropanoato de metilo (520 mg, 2,60 mmol) en Et₂O seco (15 ml) y se agregó lentamente vía una jeringa LiAlH₄ 4M en Et₂O (0,69 ml, 2,73 mmol). La solución resultante se calentó agitada a reflujo durante 2 h. Se agregó LiAlH₄ 4M más en Et₂O (0,65 ml, 2,60 mmol) y el calentamiento se continuó durante 2 h. El calentamiento se detuvo y la agitación se continuó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de H₂O con hielo (30 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración al vacío para proporcionar un aceite color amarillo claro. El producto se disolvió en heptano y se purificó utilizando CC instantánea (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 95:5→1:1) para proporcionar el producto deseado (245 mg, 55%) como un aceite incoloro.

1.4 Síntesis de bloques fundamentales de amina (AMN)

1.4.1 Clorhidrato de N,2,2-trimetilpropan-1-amina (AMN-1)



Paso 1: Neopentilcarbamato de ter-butilo

A una solución de 2,2-dimetilpropan-1-amina (17,90 g, 205 mmol) en DCM (150 ml) se agregó gota a gota una solución de Boc₂O (44,8 g, 205 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C. Después de la adición completa, se continuó la agitación a RT durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con DCM (3x). Se agregó EtOAc (250 ml) y la mezcla se lavó con H₂O (2 x 250 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar 36,98 g (96%) del producto deseado.

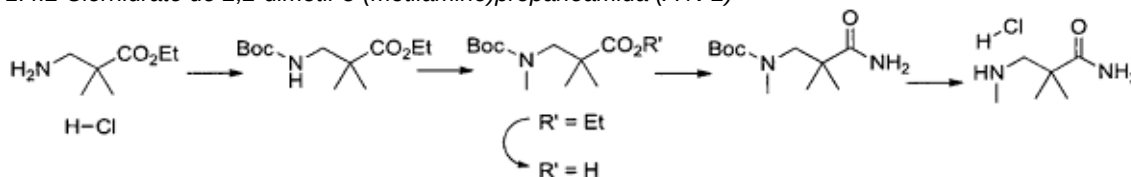
Paso 2: Metil(neopentil)carbamato de ter-butilo

Una solución de neopentilcarbamato de ter-butilo (37,0 g, 198 mmol) en DMF seco (100 ml) se agregó a una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (15,8 g, 395 mmol) en DMF seca (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó MeI (30,9 ml, 494 mmol) en 10 min mientras se enfriaba con un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con hielo/H₂O (600 ml) y se extrajo con Et₂O (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar por resultado en el producto deseado (45,6 g, '5%').

Paso 3: Clorhidrato de N,2,2-trimetilpropano-1-amina (AMN-1)

A una solución de metil(neopentil)carbamato de ter-butilo (45,6 g, max. 198 mmol) en 1,4-dioxano seco (200 ml) se agregó gota a gota HCl 4M en dioxano (200 ml, 800 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se agitó en Et₂O durante 1 d. El producto se filtró bajo una corriente de nitrógeno, se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O (2x) y se secó en un filtro durante 10 min, proporcionando el producto deseado (26,0 g, 95% durante dos pasos).

1.4.2 Clorhidrato de 2,2-dimetil-3-(metilamino)propanoamida (A N-2)



Paso 1: 3-((ter-Butoxicarbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

5 A 0°C, se disolvió 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo clorhidrato (4,5 g, 24,77 mmol) en una mezcla de DCM (150 ml) y pentano (150 ml). Se agregó Et₃N (4,14 ml, 29,7 mmol), seguido por Boc₂O (5,41 g, 24,77 mmol) y la suspensión blanca se agitó a RT durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (100 ml) y *i*-Pr₂O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con *i*-Pr₂O (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración al vacío para proporcionar el producto deseado (6,05 g, 100%) como un aceite color amarillo.

Paso 2: 3-((ter-Butoxicarbonil)(metil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

15 A una solución enfriada (0°C) de 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (6,05 g, 24,66 mmol) en DMF seco (40 ml) se agregó NaH al 60% en aceite mineral (1,085 g, 27,1 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a 0°C, luego se calentó hasta RT durante 15 min. La mezcla se enfrió a 0°C nuevamente y se agregó vía una jeringa durante 2 min MeI (3,1 ml, 49,6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se vació en KHSO₄ 1M acuoso (100 ml) con agitación vigorosa y el producto se extrajo con *i*-Pr₂O/EtOAc (1:1, v/v, 250 ml). La capa orgánica se lavó con KHSO₄ 1M acuoso (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml) y Na₂S₂O₃ 1M acuoso (2 x 50 ml) antes de lavar con salmuera (2 x 50 ml) y secar sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado (5,72 g, 89%) como un aceite incoloro.

Paso 3: Ácido 3-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)-2,2-dimetilpropanoico

25 Se agregó una suspensión de LiOH·H₂O (9 g, 216 mmol) en H₂O (25 ml) a una solución de 3-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (5,6 g, 21,59 mmol) en una mezcla de THF (25 ml) y EtOH (25 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla acuosa se enfrió en un baño con hielo. Se agregó KHSO₄ 1M acuoso (250 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ 1M acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentración al vacío para proporcionar el producto deseado (4.9 g, 98%) como un aceite color amarillo, que cristalizó en reposo.

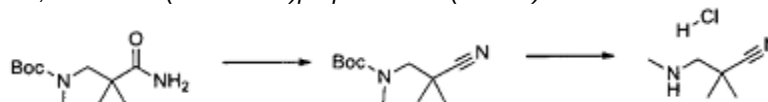
Paso 4: (3-Amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)(metil)carbamato de ter-butilo

30 A una solución de ácido 3-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)-2,2-dimetilpropanoico (4,22 g, 18,25 mmol) en EtOAc (200 ml) se agregó CDI (3,55 g, 21,89 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se agregó NH₄OH acuoso al 25% (34 ml, 219 mmol) y la suspensión resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 200 ml. El residuo se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 50 ml), KHSO₄ 1M acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y la concentración *al vacío* para proporcionar un sólido color blanco. El producto cristalizó a partir de EtOH caliente y se secó en aire para proporcionar el producto deseado (2,8 g, 66%) como cristales incoloros.

Paso 5: Clorhidrato de 2,2-dimetil-3-(metilamino)propanoamida (AMN-2)

40 A una solución de (3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)(metil)carbamato de ter-butilo (1,8 g, 7,82 mmol) en DCM (40 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (39 ml, 156 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (1,27 g, 98%) como un sólido color blanco.

1.4.3 Clorhidrato de 2,2-dimetil-3-(metilamino)propanonitrilo (AMN-3)



Paso 1: (2-Ciano-2-metilpropil)(metil)carbamato de ter-butilo

- Una solución de (3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)(metil)carbamato de ter-butilo [véase el paso 4 AMN-2] (1 g, 4,34 mmol) en piridina (10 ml) se enfrió en un baño con hielo. Se agregó vía una jeringa POCl_3 (405 μL , 4,34 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vació en HCl 5M acuoso (26 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml, 1 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M acuoso (2 x 20 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentración al vacío para proporcionar el producto deseado (689 mg, 74%) como un aceite incoloro.

Paso 2: Clorhidrato de 2,2-dimetil-3-(metilamino)propanonitrilo (AMN-3)

- A una solución de (2-ciano-2-metilpropil)(metil)carbamato de ter-butilo (0,689 g, 3,25 mmol) en DCM (16 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (16,2 ml, 64,9 mmol) y la solución se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un sólido color blanco. El producto se cristalizó a partir de EtOH caliente para proporcionar el producto deseado (287 mg, 59%) como cristales incoloros.

1.5 Derivados de pirrol: Método general para la síntesis de derivados de pirrol

- 15 Procedimiento general 1 (GP-1)



- A una solución agitada y enfriada (0°C) de ácido carboxílico ACI (1 eq.) y DIPEA (2-4 eq.) en DCM se agregó EDCI (1,2 eq.), seguido por HOBt (0,2 eq.) y se continuó la agitación durante 15 min a RT antes de enfriar nuevamente a 0°C . Se agregó amina AMN [o la sal clorhidrato correspondiente] (1 eq.) y la solución se dejó calentar a RT y agitar durante 12-72 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante CC flash.

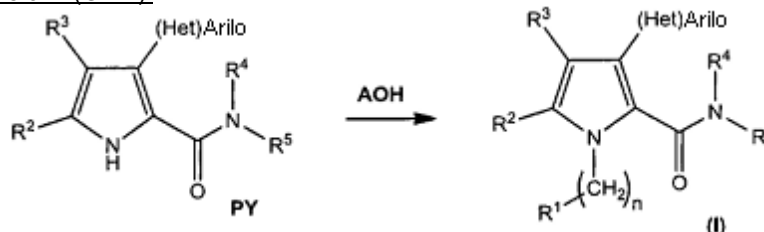
Procedimiento general 2 (GP-2):

- A una solución agitada y enfriada (0°C) de ácido carboxílico ACI (1 eq.) y DIPEA (2-4 eq.) en DCM o THF se agregó HATU (1,0 eq.), y se continuó la agitación durante 15 min a RT antes de enfriar nuevamente a 0°C . Luego se agregó amina AMN [o la sal clorhidrato correspondiente] (1 eq.) y la solución se dejó calentar a RT y agitar durante 12-72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante CC flash.

Procedimiento general 3 (GP-3):

- Se disolvieron el ácido carboxílico ACI (1 eq.) y la amina AMN (1-1,5 eq.) en DME o DMF, se agregaron BOP-Cl (1-2,5 eq.) y DIPEA (3-5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2-4 h y luego se enfrió a RT. La mezcla de reacción se vació en KHSO_4 1M acuoso y el producto se extrajo utilizando EtOAc o DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO_4 1M acuoso (2x), NaHCO_3 acuoso saturado (3x) y salmuera (2x) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar al vacío. El producto se purificó utilizando CC flash (sílice).

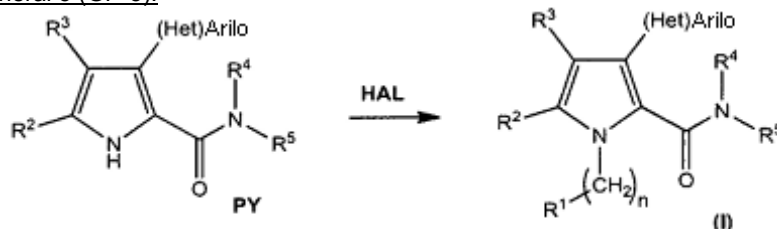
- 35 Procedimiento general 4 (GP-4):



Se disolvieron el pirrol PY (1 eq.), PPh_3 (1,15 eq) y el alcohol AOH (1,25 eq) en THF seco a RT. A la solución se agregó DIAD (1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 5 d a RT. En algunos casos el orden

- de adición se cambió y el alcohol se agregó al final, después de DIAD. También, en algunos casos fue necesario agregar un reactivo extra (hasta 3x PPh₃, DIAD, alcohol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante CC flash (sílice) y en algunos casos LCMS preparativa en cromatografía en fase inversa.

Procedimiento general 5 (GP-5):



- A una solución del pirrol PY (1 eq) en DMF seco o MeCN, se agregaron Cs₂CO₃ (2-3 eq) y bromuro HAL (1-2 eq, opcionalmente sobre sílice) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción ya sea (A) se filtró a través sílice y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) o (B) se vació en H₂O, se extrajo con EtOAc, seguido por lavado de la capa orgánica con salmuera (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía flash (sílice).

Procedimiento general 6 (GP-6):



- A una solución del ácido carboxílico ACI (1 eq.) y DIPEA (3-4 eq.) en THF seco se agregó PyBOP (1,1 eq.) y amina AMN [o la sal clorhidrato correspondiente] (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante CC flash y en algunos casos se recrystalizó. En algunos casos se dosificó PyBOP y amina AMN adicionales.

Tabla Síntesis de los derivados de pirrol (de acuerdo con la fórmula (I))

Ej. N°	Nombre	Síntesis según (rendimiento)
001	Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-7 & AMN-1 (26%)
002	Amida del ácido 3-(clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N,1,4-trimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-7 & AMN-1 (77%)
003	Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-7 (68%)
004	[3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
005	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-etil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-2 a partir de ACI-8 & AMN-1 (41 %)
006	[3-(4-Clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-4 a partir de PY-3 (34%)
007	Amida del ácido N-(1-carbamoil-ciclopropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
008	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(1,1-dioxotian-4-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-1 (68%)
009	Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	en analogía con SC-007
010	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (50%)
011	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N-	GP-1 a partir de ACI-2

	metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	(50%)
012	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (26%)
013	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-2 (26%)
014	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (62%)
015	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-2 (77%)
016	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (48%)
017	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-2 (38%)
018	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (72%)
019	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-2 (75%)
020	Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-3 (69%)
021	Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-3 (62%)
022	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-1 (68%)
023	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-2 (29%)
024	Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilpirazin-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-3 (60%)
025	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona	GP-1 a partir de ACI-1 (60%)
026	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona	GP-1 a partir de ACI-2 (80%)
027	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-1 (84%)
028	[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-3 (57%)
029	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-2 (83%)
030	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxipiperidin-1-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-1 (60%)
031	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxipiperidin-1-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-2 (59%)
032	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-1 a partir de ACI-1 (62%)
033	[3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-1 a partir de ACI-3 (47%)
034	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-1 a partir de ACI-2 (54%)
035	3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-2 & AMN-1 (76%)
036	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-2 (72%)
037	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-2 (79%)
038	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	En analogía con el paso 3 ACI-3 (5x cantidad de reactivos dosificados secuencialmente)
039	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-1 & AMN-1 (77%)
040	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-1 (62%)

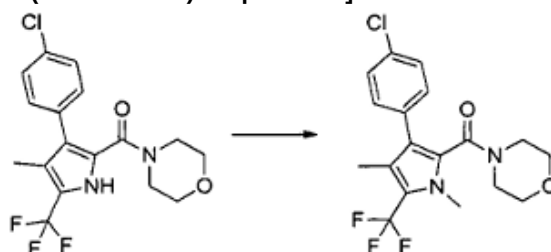
041	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-1 (76%)
042	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-4 a partir de PY-3 (14%)
043	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
044	[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)metanona	véase más adelante
045	(2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-4 (66%)
046	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (81%)
047	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (66%)
048	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-5 (70%)
049	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metilpirazin-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (59%)
050	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (21%)
051	Amida del ácido N-(1-carbamoilciclopropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
052	Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-5 (61%)
053	Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (49%)
054	Amida del ácido N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (44%)
055	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-5 (57%)
056	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (56%)
057	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-5 (85%)
058	Amida del ácido 3-(4-Fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (77%)
059	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metilpirazin-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-5 (75%)
060	Amida del ácido N-[(2-dimetilaminopirimidin-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (83%)
061	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfoniletil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-5 (55%)
062	[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-metanona	GP-1 a partir de ACI-5 (92%)
063	4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-2-ona	GP-1 a partir de ACI-4 (30%)
064	[3-(4-clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimeti-morfolin-4-il)-metanona	GP-3 a partir de ACI-5 (51%)
065	[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	GP-1 a partir de ACI-4 (36%)
066	Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-4 (78%)
067	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-5 (32%)
068	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-[(1-metil-ciclopropil)metil]-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
069	Amida del ácido N-[(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (88%)
070	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (49%)

071	Amida del ácido N-(1,1-dioxo-tiolan-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-2 a partir de ACI-6 (37%)
072	Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (61%)
073	Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (61%)
074	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (39%)
075	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)-metil]-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (65%)
076	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N,1-bis-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (79%)
077	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metil-pirazin-2-il)metil]-1-(tetrahydr-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (59%)
078	Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(2-metilsulfonyl-etil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (33%)
079	4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-2-ona	GP-1 a partir de ACI-6 (56%)
080	(2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona	GP-1 a partir de ACI-6 (69%)
081	[3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	GP-1 a partir de ACI-6 (73%)
082	Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-1 a partir de ACI-6 (66%)
083	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-4 a partir de PY-2 (88%)
084	[3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona	GP-4 a partir de PY-3 (76%)
085	[3-(4-Clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona	GP-5 a partir de PY-3 (76%)
086	[3-(4-Clorofenil)-1-(3-ciclopropilprop-2-inil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il-morfolin-4-il-metanona	GP-4 a partir de PY-1 & AOH-2 (42%)
087	[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	GP-4 a partir de PY-1 (57%)
088	Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	en analogía con SC-095 a partir de PY-2
089	[3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
090	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
091	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(pirrolidin-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
092	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-4 a partir de PY-2 (44%)
093	Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonyl-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	en analogía con SC-095 a partir de PY-4
094	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)-metil]-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonyl-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	en analogía con SC-090 a partir de PY-4 (paso 4)
095	[1-[(1-Aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
096	[3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
097	[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	GP-4 a partir de PY-1 (66%)
098	[3-(4-Clorofenil)-1-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-etil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona	GP-4 a partir de PY-1 & AOH-1 (15%)
099	[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilsulfonyl-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il-morfolin-4-il-metanona	véase más adelante
100	Amida del ácido 3-(4-Clorofenil)-1-[(1-cianociclopropil)-metil]-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-5 a partir de PY-2 (42%)

101	Amida del ácido 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxibutiril)metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
102	[3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-metanona	GP-4 a partir de PY-3 (80%)
103	[3-(4-Clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona	GP-4 a partir de PY-3 (86%)
104	[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-metanona	GP-3 a partir de ACI-5 (43%)
105	Amida del ácido N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 & AMN-2 (62%)
106	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 & AMN-3 (53%)
107	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (64%)
108	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (57%)
109	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-isopropil-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-5 (42%)
110	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (70%)
111	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (60%)
112	[3-(5-Clor-piridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona	GP-3 a partir de ACI-10 (44%, durante 2 pasos)
113	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (66%, durante 2 pasos)
114	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (54%, durante 2 pasos)
115	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (58%)
116	Amida del ácido N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-3-(5-cloro-piridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 & AMN-2 (48%, durante 2 pasos)
117	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metil-propil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
118	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (82%)
119	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (75%)
120	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (72%)
121	[3-(5-Cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona	GP-3 a partir de ACI-11 (58%)
122	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-11 (27%)
123	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-11 (41%)
124	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-6 a partir de ACI-11 (30%)
125	Amida del ácido N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-3-(5-cloro-pirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-6 a partir de ACI-11 & AMN-2 (25%)
126	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metil-propil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-6 a partir de ACI-11 & AMN-3 (39%)
127	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-6 a partir de ACI-11 (69%)
128	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-6 a partir de ACI-11 (62%)
129	Amida del ácido N-ter-butyl-4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-10 (72% durante 2

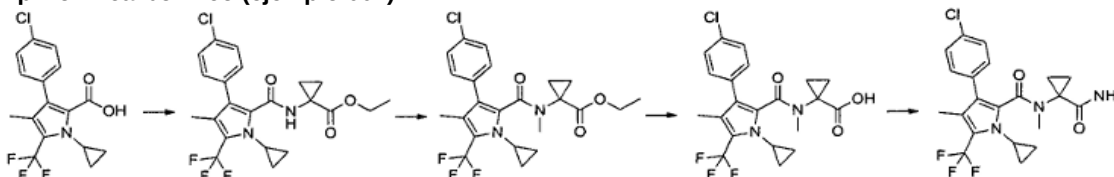
		pasos)
130	[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1-oxo[1,4]tiazinan-4-il)-metanona	GP-3 a partir de ACI-10 (18% durante 2 pasos)
131	Amida del ácido N-ter-butil-4-[3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (80%)
132	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (54%)
133	Amida del ácido N-[1-(ter-butil-carbamoyl)etil]-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	GP-3 a partir de ACI-9 (43%)
134	Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante
135	Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico	véase más adelante

[3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 004)



- 5 La reacción se llevó a cabo en 2 lotes. A (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)-(morfolin)metanona (PY-1) (80 mg, 0,215 mmol) se agregó MeCN (2 ml) seguido por K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol) y Mel (40 µl, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un recipiente de reacción cerrado durante 5 h y luego se enfrió a RT. Se agregaron salmuera (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. Para el 2° lote a (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)-(morfolin)metanona (PY-1) (20 mg, 0,054 mmol) se agregó MeCN (0,5 ml) seguido por K₂CO₃ (15 mg, 0,11 mmol) y Mel (10 µl, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un recipiente de reacción cerrado durante 5 h y se dejó reposar a RT durante 5 d. Se agregó más Mel (5 µl, 0,08 mmol) y se continuó agitando a 80°C durante 4 h. La mezcla se dejó reposar a RT durante la noche. Se agregaron salmuera (5 ml) y DCM (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. Ambos lotes del producto crudo se combinaron y se purificaron mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/CH₂Cl₂, 1:1→0:1) para proporcionar 87 mg (84%) del producto deseado.

Amida del ácido N-(1-carbamoylciclopropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 007)



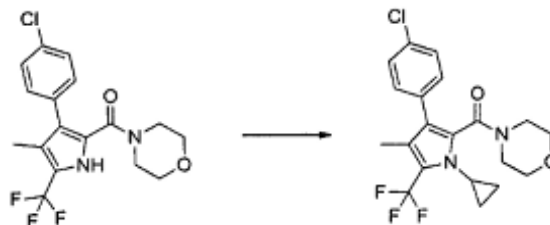
- 20 Los primeros 3 pasos se llevaron a cabo en analogía con 051 iniciando a partir de ácido carboxílico ACI-1.

Paso 4: Amida del ácido N-(1-carbamoylciclopropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 007)

- Se agregaron NH₄Cl (273 mg, 5,10 mmol), EDCI (215 mg, 1,123 mmol) y HOAt (13,89 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoato (450 mg, max. 0,80 mmol) y DIPEA (0,891 ml, 5,10 mmol) en dioxano seco (10 ml). La solución se agitó durante 1 h, después de lo cual se agregaron DIPEA (0,891 ml, 5,10 mmol), NH₄Cl (273 mg, 5,10 mmol) y EDCI (215 mg, 1,123 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla se vació en NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida proporcionando un aceite color amarillo. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash

(sílice, heptano/EtOAc, 7:3→0:1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se co-evaporaron con heptano para proporcionar 280 mg (80%, 2 pasos) del producto deseado como un sólido color blanco.

5 **[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 043)**

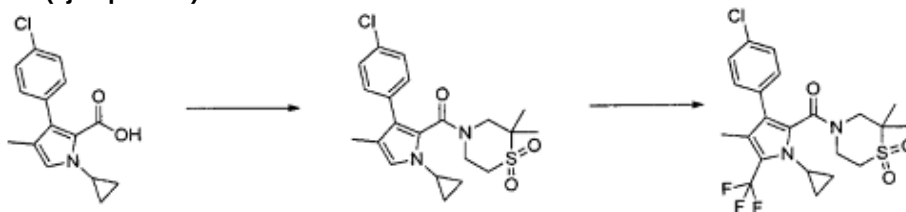


La alquilación se realizó en dos lotes como se describe a continuación.

10 Lote 1: A una suspensión de (3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (PY-1) (80 mg, 0,215 mmol), ácido ciclopropilborónico (36,9 mg, 0,429 mmol) y Na₂CO₃ (45,5 mg, 0,429 mmol) en DCE (1 ml) se agregó Cu(OAc)₂ (39,0 mg, 0,215 mmol) seguido por 2,2'-bipiridina (33,5 mg, 0,215 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un recipiente de reacción cerrado. Después 4 h, se agregaron más ácido ciclopropilborónico (36,9 mg, 0,429 mmol), 2,2'-bipiridilo (33,5 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (45,5 mg, 0,429 mmol) y Cu(OAc)₂ (39,0 mg, 0,215 mmol) y se continuó la agitación a 80°C durante 2 h. La mezcla se dejó reposar a RT durante la noche. Se agregaron más ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol), Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) y 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol) y la agitación se continuó a 80°C. Después de 2 h, se agregaron más ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol), Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) y 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol) y se continuó la agitación a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó a RT durante la noche. Se agregaron más ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol), Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) y 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol) y DCE (1 ml) y se continuó la agitación a 80°C. Después de 2 h, se agregaron más ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol), Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) y 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol) y se continuó la agitación a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se almacenó a RT durante la noche. Se agregaron salmuera (10 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→1:1).

30 Lote 2: A una suspensión de (3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (PY-1) (80 mg, 0,215 mmol), ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol) y Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol) en DCE (1 ml) se agregó Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) seguido por 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un recipiente de reacción cerrado. Después de 2 h y 4 h, se agregaron nuevamente las mismas cantidades de reactivos. Después de agitar durante 1 h después de la última adición de reactivos, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó reposar a RT durante la noche. Se agregaron más ácido ciclopropilborónico (18,43 mg, 0,215 mmol), Na₂CO₃ (22,75 mg, 0,215 mmol), Cu(OAc)₂ (19,49 mg, 0,107 mmol) y 2,2'-bipiridina (16,76 mg, 0,107 mmol) y se continuó la agitación a 80°C durante 4 h. La mezcla se dejó reposar a RT durante la noche. Se agregaron NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y H₂O (25 ml) seguidos por DCM (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→1:1). Los lotes del producto de ambas reacciones se combinaron y este lote combinado se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 4:1→1:1), para proporcionar 95 mg (54%) del producto deseado.

[3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1,1-dioxo[1,4]tiazinan-4-il)-metanona (ejemplo 044)



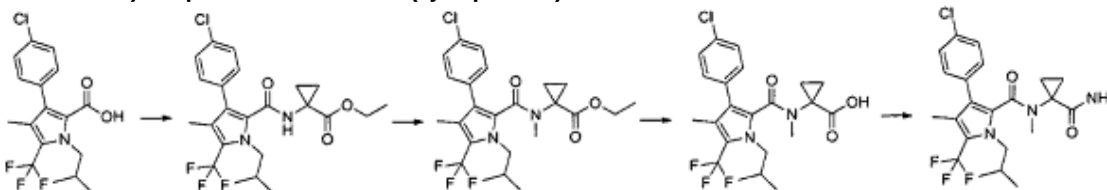
Paso 1: (3-(4-Clorofenil)ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-il)(2,2-dimetil-1,1-dioxidiotiomorfolin)metanona

A una solución del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico [sintetizado en analogía con ACI-3, paso 4] (400 mg, 1,451 mmol) en DME (10 ml), se agregaron 1,1-dióxido de 2,2-dimetiltiomorfolina (355 mg, 2,176 mmol), DIPEA (0,811 ml, 4,64 mmol) y BOP-Cl (443 mg, 1,741 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a RT. La mezcla de reacción se vació en KHSO₄ 1M acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y posteriormente, con salmuera (100 ml). Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 9:1→1:1) para proporcionar 539 mg (88%) del producto deseado como un sólido color blanco.

Paso 2: (3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-metanona (ejemplo 044)

A una solución enfriada (0°C) de (3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-1H-pirrol-2-il)(2,2-dimetil-1,1-dioxidiotiomorfolin)metanona (519 mg, 1,233 mmol) en DMF (10 ml), bajo atmósfera de N₂, se agregaron FeSO₄·7H₂O (686 mg, 2,466 mmol) y cloruro de trifluorometansulfonilo (0,261 ml, 2,466 mmol). Posteriormente, se agregó gota a gota H₂O₂ acuoso al 35% (0,324 ml, 3,70 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a 0°C. Se agregaron cloruro de trifluorometansulfonilo (0,261 ml, 2,466 mmol) y H₂O₂ acuoso al 35% (0,324 ml, 3,70 mmol) y la solución se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a H₂O enfriada con hielo (150 ml) mientras se agitaba vigorosamente. El precipitado se extrajo por filtración y se lavó con H₂O enfriada con hielo (2 x 50 ml). El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 9:1→3:2). El producto se co-evaporó con pentano (3 x 50 ml) bajo presión reducida para proporcionar 350 mg (58%) del producto deseado como un sólido color blanco.

Amida de ácido N-(1-carbamoilciclopropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 051)



Paso 1: 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoato de etilo

A una solución del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-5) (300 mg, 0,834 mmol) en DME seco (5 ml) se agregó 1-aminociclopropanoato de etilo clorhidrato (166 mg, 1,001 mmol) y DIPEA (612 µl, 3,50 mmol) para proporcionar una mezcla color amarillo turbio. Se agregó BOP-Cl (446 mg, 1,751 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, luego a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se extrajo por filtración. El residuo se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y el filtrado combinado se concentró al vacío. El producto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml), KHSO₄ 1M acuoso (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentración al vacío. El producto se absorbió en una hidromatriz y se purificó utilizando cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 98:2→8:2) para proporcionar el producto deseado (158 mg, 40%) como un sólido color blanco. También se obtuvo análogamente otro lote (29 mg, 7%). Rendimiento total: 187 mg (47%).

Paso 2: 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoato de etilo

A una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoato de etilo (158 mg, 0,336 mmol) en DMF seca (2 ml) se agregó NaH al 60% en aceite mineral (14,76 mg, 0,369 mmol) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 10 min a 0°C, luego se agregó MeI (42 µl, 0,671 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. Se agregó a la mezcla de reacción KHSO₄ 1M acuoso (25 ml) para la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con KHSO₄ 1M acuoso (2 x 20 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml), Na₂S₂O₃ 1M acuoso (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar al vacío, para proporcionar el producto deseado (137 mg, 84%) como un aceite incoloro.

Paso 3: Ácido 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-

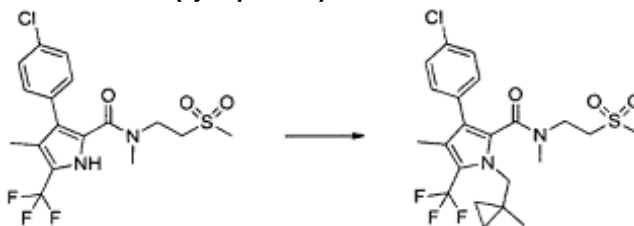
carboxamida)ciclopropanoico

A una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoato de etilo (137 mg, 0,283 mmol) en una mezcla de THF (0,5 ml) y EtOH (0,5 ml) se agregó una suspensión de LiOH·H₂O (119 mg, 2,83 mmol) en H₂O (0,5 ml). La mezcla se agitó a 60°C en un recipiente sellado durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre

5 Paso 4: Amida del ácido N-(1-carbamoilciclopropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 051)

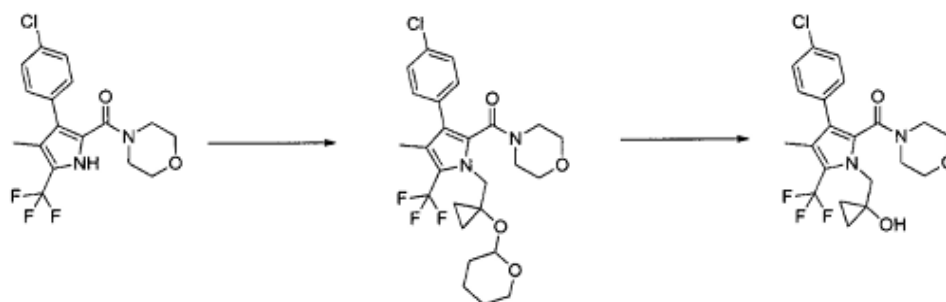
A una suspensión del ácido 1-(3-(4-clorofenil)-1-isobutil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)ciclopropanoico (83 mg, 0,182 mmol) en DME seco (2 ml) se agregó NH₃ 0,4M en THF (1,13 ml, 0,454 mmol), proporcionando una solución clara de color amarillo claro. Se agregó DIPEA (96 µl, 0,545 mmol), seguido por BOP-Cl (92 mg, 0,363 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml), KHSO₄ 1M acuoso (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar al vacío. El producto se trituró con MeOH y se extrajo por filtración. El sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el producto deseado (48 mg, 58%) como un sólido color blanco.

Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 068)



A 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfoniletil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (PY-4, 100 mg, 0,24 mmol) y PPh₃ (1,2 equiv., 0,075 g, 0,063 ml, 0,28 mmol) en THF (2 ml), se agregó 1-metilciclopropanometanol (1,3 equiv., 0,027 g, 0,031 ml, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a RT. Luego se agregó azidoformiato de diisopropilo (1,1 equiv., 0,054 g, 0,052 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 8 h. Además se agregó PPh₃ (1,2 equiv., 0,075 g, 0,063 ml, 0,28 mmol), 1-metilciclopropanometanol (1,3 equiv., 0,027 g, 0,031 ml, 0,31 mmol) y azidoformiato de diisopropilo (1,1 equiv., 0,054 g, 0,052 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 100 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo 2 x 100 ml con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se redujeron bajo vacío a un residuo, el cual se purificó vía HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O al 5-95% (ácido fórmico al 0,1%) durante 15 min, recolectando a 254 nm. Las fracciones puras se combinaron y se redujeron bajo vacío y se purificaron adicionalmente vía 25 g de columna de sílice SNAP utilizando 0-50% EtOAc/éter de petróleo durante 30 min, luego 50% durante 5 min recolectando a 254 nm. Las fracciones puras se combinaron y se redujeron bajo vacío para proporcionar la amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (068) (47,6 mg, 0,048 g, 0,10 mmol) como un sólido color blanco.

[3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxíciclopropil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 089)



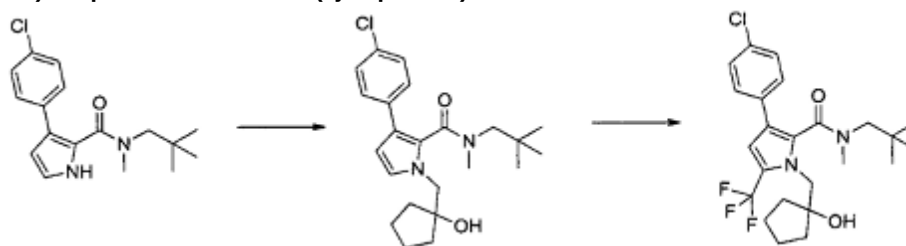
Paso 1: 3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-((1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropil)-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il(morfolin)metanona

- Se agregó gota a gota DIAD (156 μ l, 0,805 mmol) a una solución enfriada de PPh_3 (216 mg, 0,825 mmol) en THF seco (5 ml). Después de 5 min, se formó una suspensión. Se agregó gota a gota una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il(morfolin)metanona (PY-1) (150 mg, 0,402 mmol) y 1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropil)metanol (AOH-4) (104 mg, 0,604 mmol) en THF seco (2 ml), proporcionando una solución clara de color amarillo claro después de la adición. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar al vacío, para proporcionar un aceite color amarillo. El producto se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 9:1 $\rightarrow$ 1:1) para proporcionar el producto deseado (174 mg, 64%) como un aceite incoloro.

- Paso 2: [3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopropil)-metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 089)

- A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metil-1-((1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopropil)metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il(morfolin)metanona (164 mg, 0,243 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó $\text{TosOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35 mg, 0,182 mmol) y la mezcla se agitó en un recipiente sellado a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre KHSO_4 1M acuoso (15 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con KHSO_4 1M acuoso (2 x 15 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar al vacío, para proporcionar un aceite incoloro. El producto se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 2:3) para proporcionar 26 mg de un aceite incoloro. También se obtuvieron fracciones impuras, que se combinaron y se purificaron utilizando además CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 95:5 $\rightarrow$ 2:3) para proporcionar 25 mg de un aceite incoloro. Los lotes del producto se combinaron y se secaron para proporcionar el producto deseado (52 mg, 48%) como un aceite/espuma incoloro.

Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 090)



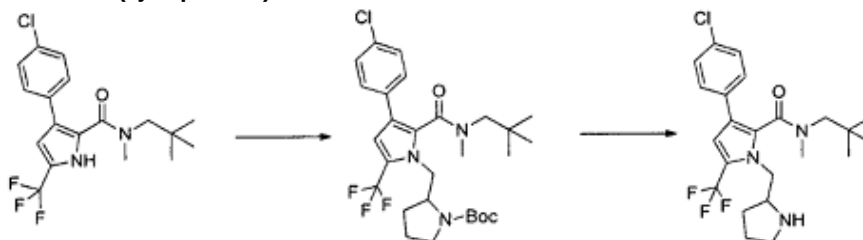
- Paso 1: 3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-N-metil-N-neopentil-1H-pirrol-2-carboxamida

- Se disolvió 3-(4-clorofenil)-N-metil-N-neopentil-1H-pirrol-2-carboxamida (paso 4, PY-2) (400 mg, 1,31 mmol) en MeCN seco (20 ml) y esta solución se combinó con Cs_2CO_3 (855 mg, 2,62 mmol) y 1-oxaspiro[2.4]heptano (283 mg, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante la noche. Se agregó 1-oxaspiro[2.4]heptano extra (139 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción resultante se combinó con sílice (1 g). La filtración y lavado del residuo con EtOAc (3 x 5 ml) fue seguido por concentración al vacío. El residuo se disolvió en DCM y posteriormente se llevó sobre sílice. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0 $\rightarrow$ 65:35) para proporcionar 360 mg (68%) del producto deseado como un aceite color naranja.

Paso 2: Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxi-ciclopentil)metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 090)

Se disolvió 3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-N-metil-N-neopentil-1H-pirrol-2-carboxamida (238 mg, 0,591 mmol) en DMSO (6 ml), esta solución se combinó con $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ triturado (49,3 mg, 0,177 mmol). Se burbujeó a través de la solución yoduro de trifluorometilo (gas) durante 3 min. La adición gota a gota de H_2O_2 acuoso al 18% (0,201 ml, 1,18 mmol) se siguió por agitación a RT durante 20 min. Se agregó H_2O_2 acuoso extra al 18% (0,100 ml, 0,591 mmol), seguido por agitación a RT durante 20 min. La adición cuidadosa de salmuera diluida (40 ml, 1:1 H_2O :salmuera) provocó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 10 min antes de agregar EtOAc (30 ml). Agitar dio como resultado un sistema de dos fases claras. Las capas se separaron y la capa acuosa color naranja se extrajo con EtOAc (10 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con H_2O (10 ml), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , seguido por concentración al vacío. El residuo se disolvió en DCM y posteriormente se puso sobre sílice. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→7:3) para proporcionar 87 mg (31%) del producto deseado como un sólido color blanco esponjoso.

15 **Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(pirrolidin-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 091)**



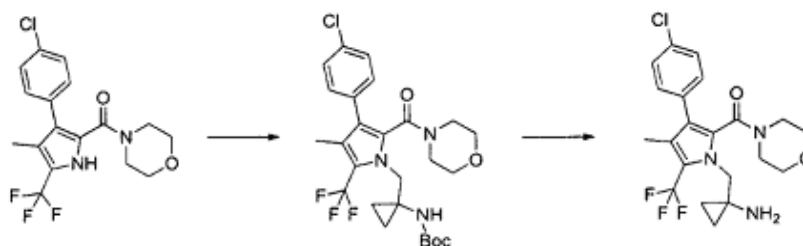
Paso 1: 2-((3-(4-clorofenil)-2-(metil(neopentil)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

Se preparó una solución de 3-(4-clorofenil)-N-metil-N-neopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (PY-2) (300 mg, 0,69 mmol) y PPh_3 (290 mg, 1,11 mmol) en THF seco (0,40 ml) y se enfrió con un baño de agua. Se agregó gota a gota DIAD (175 μl , 0,90 mmol) para dar como resultado una mezcla de reacción sólida. El baño de agua se retiró, se agregó THF seco extra (0,1 ml). Se agregó en tres porciones iguales 1-Boc-(2-hidroximetil)pirrolidina (81 mg, 0,90 mmol), con 15 min entre cada adición. La mezcla de reacción sólida se convirtió en una suspensión bastante agitable y se agitó durante la noche a RT. Se agregaron PPh_3 (218 mg, 0,83 mmol) y THF seco (0,40 ml). Se agregó gota a gota DIAD (175 μl , 0,90 mmol) para dar una mezcla de reacción sólida, que se sometió a ultrasonido durante 20 min para dar una suspensión agitable. Se agregó en tres porciones iguales 1-Boc-(2-hidroximetil)pirrolidina (181 mg, 0,90 mmol), con 15 min entre cada adición. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión bastante agitable y se agitó durante la noche a RT. La suspensión se combinó con EtOAc (1 ml), con algo de calentamiento dando por resultado en una solución clara. Se agregó en porciones de 2 ml heptano (8 ml), para dar un precipitado. La filtración proporcionó un residuo y un filtrado. El residuo se desechó, el filtrado se concentró al vacío, se disolvió en DCM (2 ml) y se utilizó para cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 100:0 hasta 80:20). El producto impuro se disolvió en DCM (1 ml) y se utilizó para cromatografía flash (sílice, heptano/EtOAc, 93:7) para dar 124 mg (32%) del producto deseado como una espuma color blanco.

Paso 2: Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(pirrolidin-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 091)

Se disolvió 2-((3-(4-clorofenil)-2-(metil(neopentil)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (124 mg, 0,223 mmol) en DCM seco (3 ml), se agregó gota a gota HCl 4M en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 h. La mezcla de reacción se combinó con NaOH 2M acuoso (10 ml), seguido por algo de hielo (5 ml) y DCM (20 ml). Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), seguido por concentración al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (10 ml), seguido por concentración al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (2 ml). La solución ligeramente turbia se extrajo por filtración, se mezcló con H_2O (1 ml) y se utilizó para que la liofilización, dando como resultado en 92 mg (90%) del producto deseado como un polvo color blanco esponjoso.

1-[(1-Aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 095)



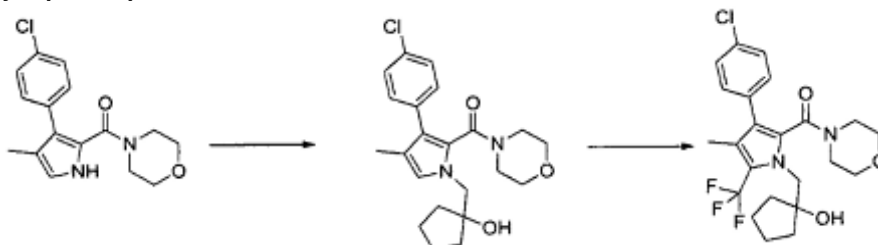
Paso 1: (1-((3-(4-clorofenil)-4-metil-2-(morfolin-4-carbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo

- 5 A (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (PY-1) (400 mg, 1,073 mmol), (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo (AOH-3) (301 mg, 1,610 mmol) y PPh₃ (563 mg, 2,146 mmol) se agregó THF seco (0,33 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 3 min. Se agregó más THF seco (0,17 ml) y el ultrasonido se continuó durante 2 min, con lo cual se obtuvo una solución bastante viscosa. Se agregó gota a gota DIAD (0,417 ml, 2,146 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido RT durante 1 h. Se agregó más alcohol AOH-3 (301 mg, 1,610 mmol) y PPh₃ (563 mg, 2,146 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 5 min, se agregó gota a gota DIAD (0,417 ml, 2,146 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 1 h. Se agregaron más alcohol AOH-3 (301 mg, 1,610 mmol) y PPh₃ (563 mg, 2,146 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 5 min. Se agregó DIAD (0,417 ml, 2,146 mmol) y se continuó el ultrasonido durante 1 h. Se agregaron heptano (5 ml) y una barra agitadora y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se sometió a ultrasonido durante 6 h y se dejó reposar durante el fin de semana. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con Et₂O. El filtrado combinado se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 4:1→1:1), seguida por cromatografía de fase inversa (C18, H₂O/MeCN/TFA). Las fracciones que contuvieron el producto se combinaron y se concentraron a un volumen menor. Se agregaron NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y DCM (25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar 210 mg (36%) del producto deseado.

Paso 2: [1-[(1-Aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 095)

- 25 A una solución de (1-((3-(4-clorofenil)-4-metil-2-(morfolin-4-carbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo (210 mg, 0,387 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregaron hielo (25 ml) y NaOH 1M acuoso (25 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente DCM/(NH₃ 7M en MeOH), 1:0→98:2). El producto se co-evaporó con MeOH (3x), se transfirió a un vial como una solución en MeOH. El disolvente se retiró con un flujo de N₂ y el producto se secó al vacío, para obtener 123 mg (72%) del producto deseado.

[3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona (ejemplo 096)



Paso 1: (3-(4-Clorofenil)-1-((1-hidroxiciclopentil)metil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona

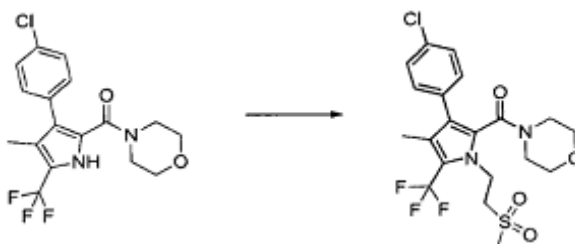
- 35 A una solución de (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona [paso 4, PY-1] (500 mg, 1,64 mmol) y 1-oxaspiro[2.4]heptano (177 mg, 1,81 mmol) en MeCN seco (4 ml) se agregó Cs₂CO₃ (641 mg, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, luego se vació en agua con hielo, se acidificó con KHSO₄ 1M acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó primero mediante CC (sílice, heptano/EtOAc, 1:1), seguido por cromatografía de fase inversa (C18, H₂O/MeCN + 0,1% (v/v) TFA) para proporcionar dos fracciones del producto. La primera fracción contuvo el producto casi puro (46 mg,

pureza: 94%, 7%) y la segunda fracción contuvo el producto puro (120 mg, 18%).

Paso 2: [3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidrox ciclopentil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 096)

Se burbujeó argón a través de una suspensión de (3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidrox ciclopentil)metil]-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (109 mg, 0,271 mmol) y K_2HPO_4 (141 mg, 0,812 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) durante 30 min mientras se agitaba vigorosamente, después de lo cual se agregaron dicloro-tris(1,10-fenantrolina)rutenio (II) hidrato (10 mg, 0,014 mmol) y cloruro de trifluorometansulfonilo (0,043 ml, 0,406 mmol). La mezcla de reacción se irradió con una bombilla fluorescente (E27-23W, 4000K, 165 mA) durante la noche y luego se vertió en H_2O enfriada con hielo. El precipitado formado se extrajo por filtración, se lavó con H_2O (3x) y una cantidad mínima de heptano. El precipitado se secó sobre un filtro durante 1 h y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cristalización (MeOH/ H_2O) del residuo proporcionó el producto deseado (69 mg, 54%).

[3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 099)

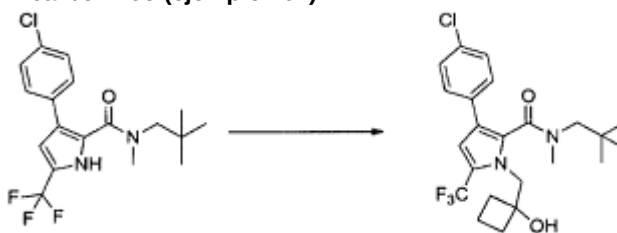


15

Se combinó (3-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il)(morfolin)metanona (PY-1) (100 mg, 0,268 mmol) con metil vinil sulfona (0,235 ml, 2,68 mmol). Se agregó DMF seco (0,25 ml), seguido por Cs_2CO_3 (8,74 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 d y se combinó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml), algo de hielo y EtOAc (20 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso diluido (10 ml) y se secó con salmuera y Na_2SO_4 . La concentración al vacío fue seguida por purificación mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→1:4). El aceite resultante se disolvió en DMF (30 ml), la solución se concentró al vacío. Esto se repitió dos veces. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso diluido (3 x 20 ml) y se secó con salmuera y Na_2SO_4 . La concentración al vacío fue seguida por liofilización para proporcionar 98 mg (76%) del producto deseado como un sólido esponjoso blanco.

25

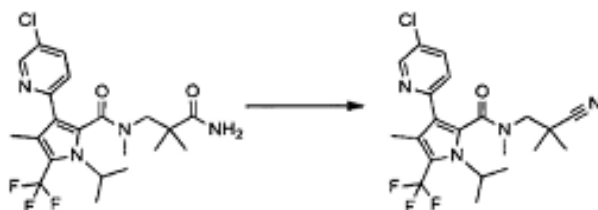
Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidrox ciclobutil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 101)



Se utilizó un matraz de fondo redondo de 50 ml con un enfriador de reflujo. 3-(4-Clorofenil)-N-metil-N-neopentil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida (PY-2) (195 mg, 0,523 mmol) se disolvió en MeCN seco (15 ml), esta solución se combinó con Cs_2CO_3 (511 mg, 1,569 mmol) y 1-oxaspiro-[2.3]hexano (88 mg, 1,046 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante la noche. Se agregó 1-oxaspiro[2.3]hexano extra (88 mg, 1,046 mmol), el enfriador de reflujo se reemplazó por un tapón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción resultante se combinó con sílice (0,5 g). La filtración y el lavado del residuo con EtOAc (3 x 5 ml) fue seguido por concentración al vacío. El residuo se disolvió en DCM y posteriormente se puso sobre sílice. El producto se purificó mediante cromatografía flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→3:1) para proporcionar 66 mg (27%) del producto deseado como un sólido color blanco esponjoso.

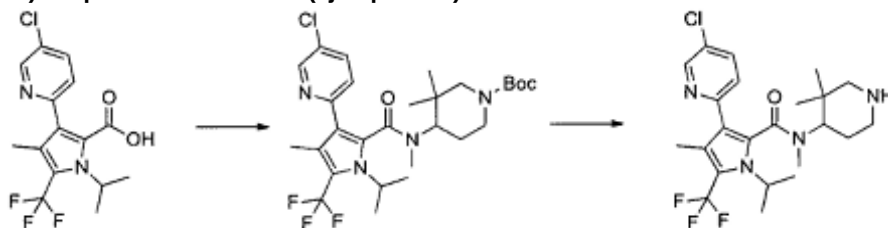
Amida del ácido 3-(5-Cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 117)

40



A una solución enfriada de la amida del ácido N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 116) (180 mg, 0,294 mmol) en piridina (4 ml) se agregó anhídrido trifluoroacético (106 μ l, 0,765 mmol) gota a gota durante 2 min bajo N_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. Se agregó HCl 1M acuoso (20 ml), seguido por CH_2Cl_2 (50 ml) y HCl 5M acuoso (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $KHSO_4$ 1M acuoso (2 x 20 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar al vacío. El producto crudo se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→7:3) para proporcionar el producto deseado (92 mg, 71%) como un aceite incoloro que solidificó en reposo.

Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 134)



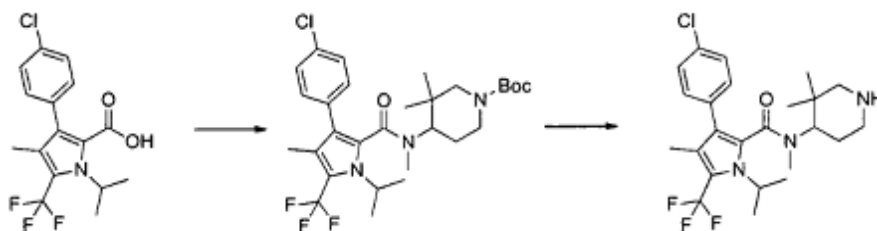
Paso 1: 4-(3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión de ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-10) (122 mg, max. 0,33 mmol), DIPEA (0,184 ml, 1,056 mmol) y BOP-Cl (179 mg, 0,704 mmol) en DME (0,5 ml) se agregó 3,3-dimetil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (171 mg, 0,704 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La agitación se continuó a 60°C durante 5 h y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más DIPEA (0,184 ml, 1,056 mmol), BOP-Cl (90 mg, 0,352 mmol) y DME (0,5 ml) seguido por 3,3-dimetil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (85 mg, 0,352 mmol). La agitación a 60°C se continuó durante 6 h y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La agitación se continuó durante 3 h a 80°C. Se agregaron EtOAc (50 ml) y H_2O (50 ml). La capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→1:1), para proporcionar 84 mg (45% durante dos pasos) del producto deseado.

Paso 2: Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió 4-(3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (83 mg, 0,145 mmol) en HCl 4M en dioxano (8 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4,5 h. Se agregó CH_2Cl_2 (50 ml) seguido por la adición cuidadosa de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante CC flash (sílice, gradiente CH_2Cl_2 /(NH_3 7M en MeOH), 1:0→97:3) para proporcionar 40 mg (58%) del producto deseado.

Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 135)



Paso 1: 4-(3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

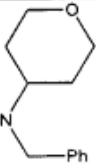
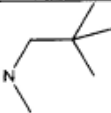
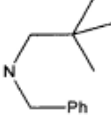
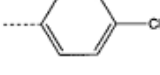
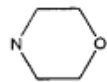
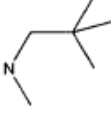
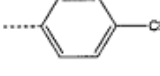
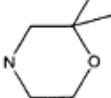
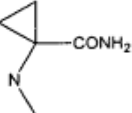
- 5 A una solución del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ACI-9) (130 mg, 0,376 mmol), DIPEA (0,94 ml, 2,256 mmol) y BOP-Cl (191 mg, 0,752 mmol) en DME seco (2 ml), se agregó 3,3-dimetil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (91 mg, 0,376 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 70°C. La mezcla de reacción se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando CC flash (sílice, gradiente heptano/EtOAc, 1:0→1:1) para proporcionar el producto deseado.

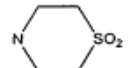
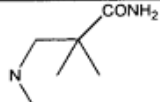
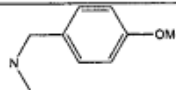
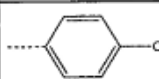
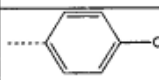
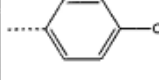
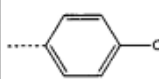
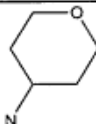
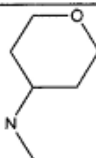
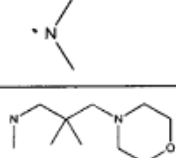
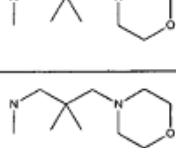
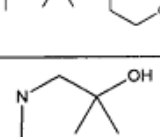
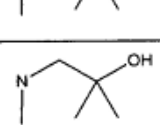
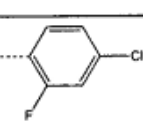
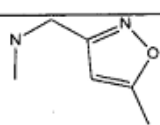
Paso 2: Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

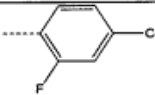
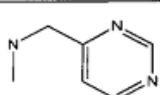
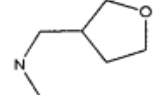
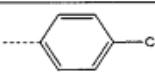
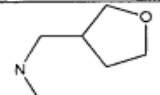
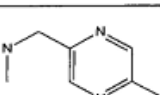
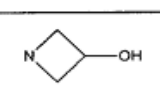
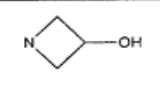
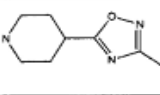
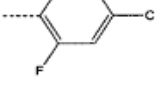
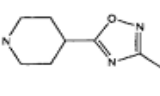
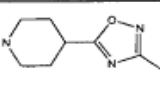
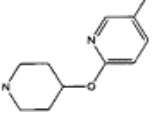
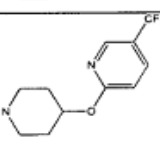
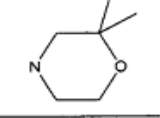
- 15 Se disolvió 4-(3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxamida)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo en HCl 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol) y se agitó durante 18 h a RT. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (10 ml). Los orgánicos se separaron utilizando un separador de fases y el disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite color amarillo que se purificó utilizando CC de fase inversa (C18, H₂O/MeCN/HCO₂H). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se dividió entre Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida y posteriormente se liofilizó utilizando MeCN/H₂O (3/1, v/v, 2 ml) para proporcionar 46 mg (26% durante dos pasos) del producto deseado como un sólido color blanquecino.

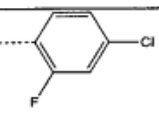
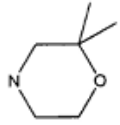
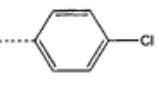
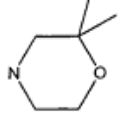
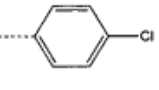
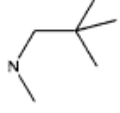
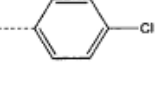
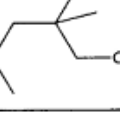
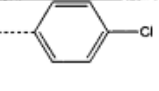
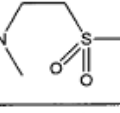
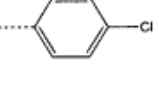
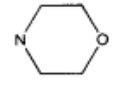
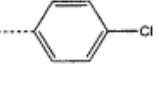
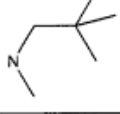
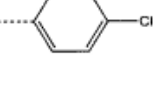
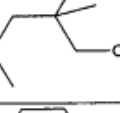
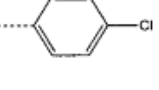
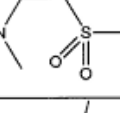
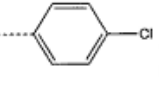
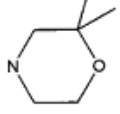
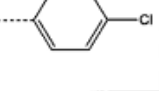
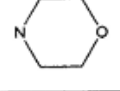
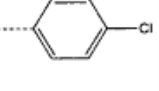
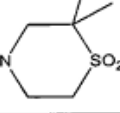
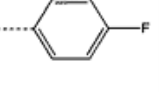
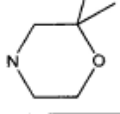
Análisis

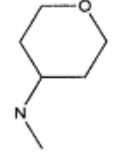
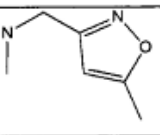
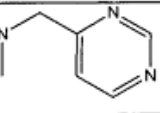
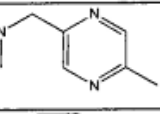
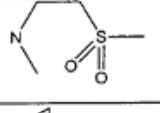
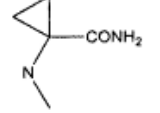
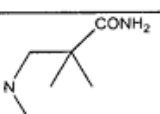
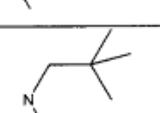
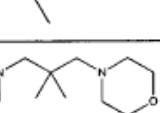
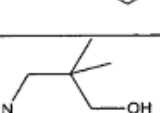
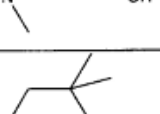
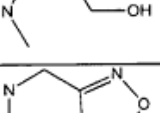
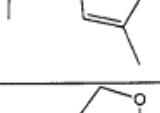
- 25 Materiales y métodos para los análisis LC/MS: Hardware: Coupled Agilent 1290 Infinity UHPLC-TOF System; Módulo-LC: Manipulador-MTP: Agilent, Model BenchCel 2R; Autoinyector de control termostático: Agilent, Modell G4226A; horno de columna: Agilent, Modelo G1316C; DAD: Agilent, Model G4212A; Bomba binaria: Agilent, Modelo G4220A; Time Of Flight Mass Spectrometer: Agilent 6224; Fuente iónica: Dual ESI; Columna: Proveedor: Waters; Tipo: Acquity UPLC HSS T3 1.8µm (Parte No. 186003538); Dimensiones: 2,1 x 50 mm; Eluyentes: Eluyente A: H₂O de Millipore Ultrapure water Sistema: Milli-Q Integral 3 + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: MeCN, Merck KGaA: LiChrosolv Hypergrade para LC-MS (1.00029.9010) + ácido fórmico al 0,1%; ácido fórmico: Merck KGaA: Suprapure 98-100% (1.11670.1000); Método LC: Flujo: 2,5 ml/min; tiempo de ejecución: 1,2 min; Gradiente: Iniciar 2% de B, 1 min 100% de B, 1,09 min 100% de B, 1,11 min 2% de B, 1,2 min 2% de B Alto; temperatura de la columna: 80°C; UV: 190-400 nm; Método MS: Polaridad iónica: Positiva; Temperatura del gas: 325°C; Flujo del gas: 10 ml/min.

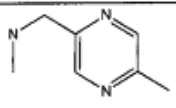
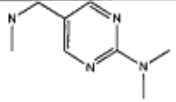
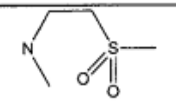
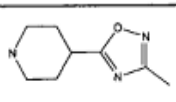
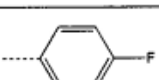
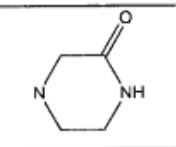
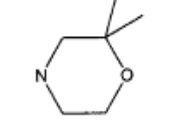
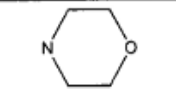
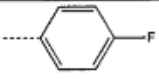
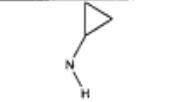
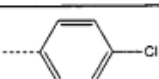
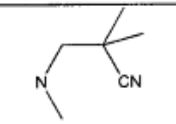
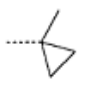
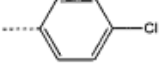
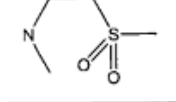
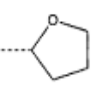
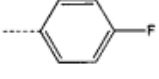
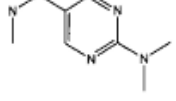
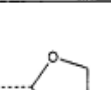
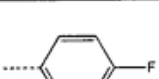
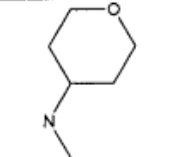
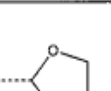
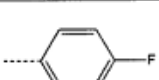
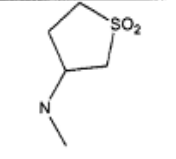
Ej. No.	R ¹	n	R ²	R ³	(Het)arilo	N(R ⁴)(R ⁵)	Masa Blanco	Masa Blanco Encontrada	UV254-pureza
001	CH ₃	0	CF ₃	CH ₃			490.95	Si	99
002	CH ₃	0	CF ₃	CH ₃			400.87	Si	100
003	CH ₃	0	CF ₃	CH ₃			476.96	Si	99
004	CH ₃	0	CF ₃	CH ₃			386.80	Si	100
005	CH ₃	1	CF ₃	CH ₃			414.89	Si	97
006	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			442.90	Si	100
007		0	CF ₃	CH ₃			439.86	Si	100

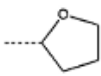
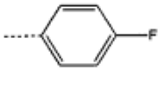
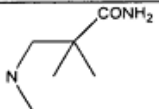
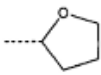
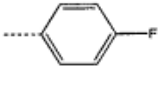
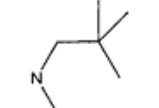
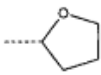
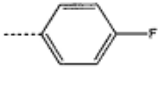
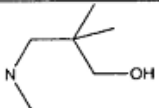
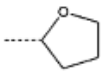
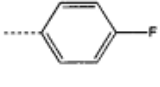
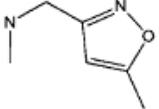
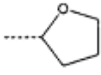
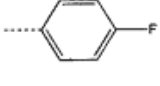
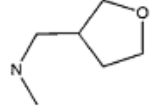
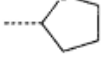
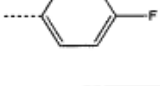
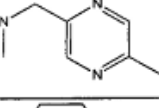
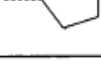
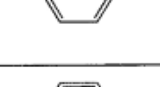
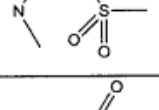
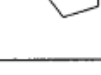
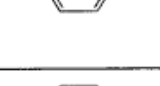
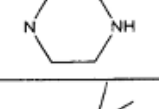
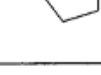
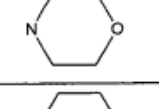
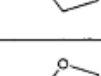
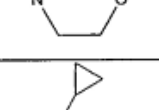
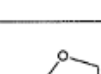
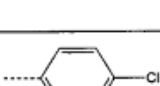
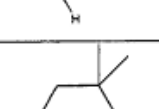
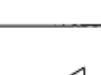
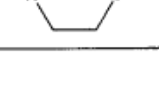
008		0	CF ₃	CH ₃			488.95	Si	100
009		0	CF ₃	CH ₃			455.90	Si	100
010		0	CF ₃	CH ₃			476.92	Si	100
011		0	CF ₃	H			462.89	Si	100
012		0	CF ₃	CH ₃			396.83	Si	100
013		0	CF ₃	H			382.81	Si	98
014		0	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	100
015		0	CF ₃	H			426.86	Si	100
016		0	CF ₃	CH ₃			512.01	Si	92
017		0	CF ₃	H			497.98	Si	92
018		0	CF ₃	CH ₃			428.88	Si	100
019		0	CF ₃	H			414.85	Si	99
020		0	CF ₃	CH ₃			469.86	Si	96

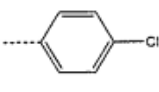
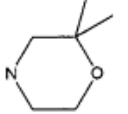
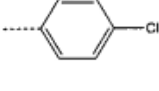
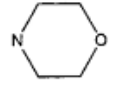
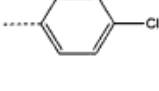
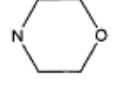
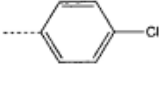
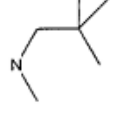
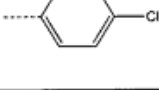
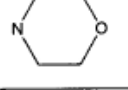
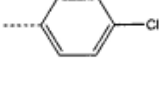
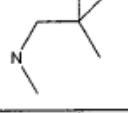
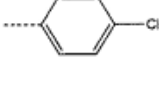
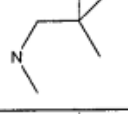
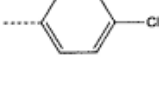
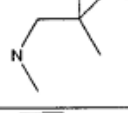
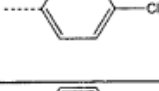
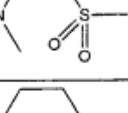
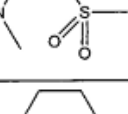
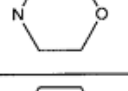
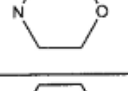
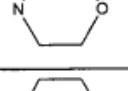
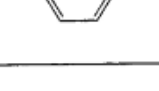
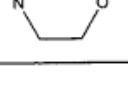
021		0	CF ₃	CH ₃			466.86	Si	98
022		0	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	100
023		0	CF ₃	H			426.86	Si	100
024		0	CF ₃	CH ₃			480.89	Si	98
025		0	CF ₃	CH ₃			398.81	Si	100
026		0	CF ₃	H			384.78	Si	99
027		0	CF ₃	CH ₃			492.92	Si	97
028		0	CF ₃	CH ₃			510.91	Si	98
029		0	CF ₃	H			478.90	Si	98
030		0	CF ₃	CH ₃			571.94	Si	100
031		0	CF ₃	H			557.92	Si	100
032		0	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	100

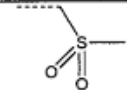
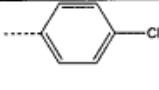
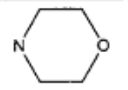
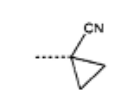
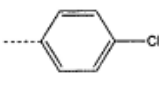
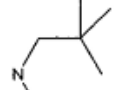
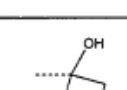
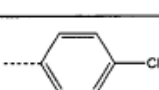
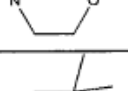
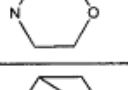
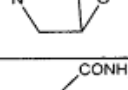
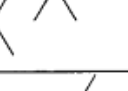
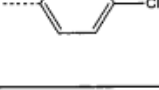
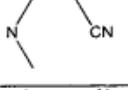
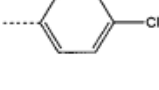
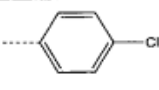
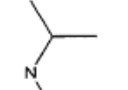
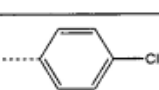
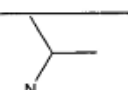
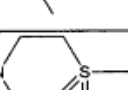
033		0	CF ₃	CH ₃			458.88	Si	98
034		0	CF ₃	H			426.86	Si	100
035		0	CF ₃	H			412.88	Si	100
036		0	CF ₃	H			428.88	Si	100
037		0	CF ₃	H			448.89	Si	100
038		0	CF ₃	H			398.81	Si	100
039		0	CF ₃	CH ₃			426.90	Si	100
040		0	CF ₃	CH ₃			442.90	Si	100
041		0	CF ₃	CH ₃			462.91	Si	100
042		0	CF ₃	CH ₃			454.91	Si	100
043		0	CF ₃	CH ₃			412.83	Si	100
044		0	CF ₃	CH ₃			488.95	Si	100
045	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			426.45	Si	100

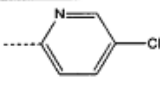
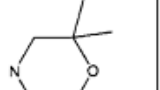
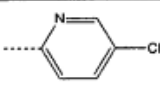
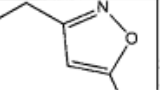
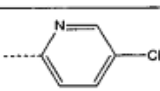
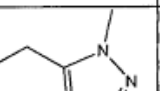
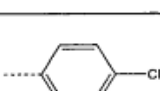
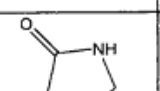
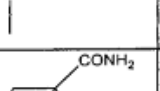
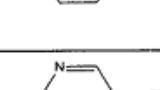
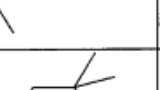
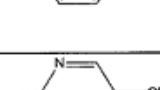
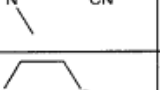
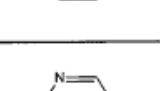
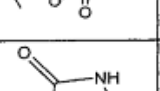
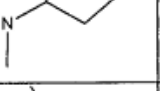
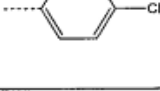
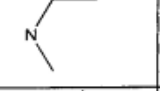
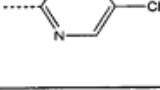
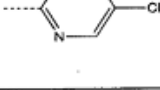
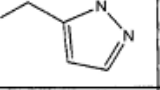
046	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			426.45	Si	100
047	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			437.43	Si	100
048	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			464.91	Si	99
049	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			448.46	Si	100
050	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			448.48	Si	100
051	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			455.90	Si	100
052	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			471.94	Si	97
053	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			412.46	Si	100
054	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			497.57	Si	98
055	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			458.95	Si	93
056	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			428.46	Si	100
057	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			467.91	Si	98
058	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	H			426.45	Si	100

059	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			478.94	Si	97
060	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	H			477.50	Si	100
061	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			478.96	Si	94
062	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			508.96	Si	98
063	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	H			411.39	Si	100
064	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			456.93	Si	100
065	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	H			398.40	Si	100
066	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	H			368.37	Si	100
067	<chem>CH(CH3)2</chem>	1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			453.93	Si	98
068		1	<chem>CF3</chem>	<chem>CH3</chem>			490.97	Si	100
069		1	<chem>CF3</chem>	H			505.51	Si	98
070		1	<chem>CF3</chem>	H			454.46	Si	98
071		1	<chem>CF3</chem>	H			488.50	Si	97

072		1	CF ₃	H			469.47	Si	95
073		1	CF ₃	H			440.47	Si	100
074		1	CF ₃	H			456.47	Si	100
075		1	CF ₃	H			465.44	Si	98
076		1	CF ₃	H			454.46	Si	97
077		1	CF ₃	H			476.47	Si	96
078		1	CF ₃	H			476.49	Si	99
079		1	CF ₃	H			439.40	Si	96
080		1	CF ₃	H			454.46	Si	98
081		1	CF ₃	H			426.41	Si	97
082		1	CF ₃	H			396.38	Si	97
083		1	CF ₃	H			456.93	Si	98
084		1	CF ₃	CH ₃			454.91	Si	100

085		1	CF ₃	CH ₃			468.94	Si	100
086		1	CF ₃	CH ₃			450.88	Si	100
087		1	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	100
088		1	CF ₃	H			441.92	Si	98
089		1	CF ₃	CH ₃			442.86	Si	100
090		1	CF ₃	H			470.96	Si	100
091		1	CF ₃	H			455.94	Si	99
092		1	CF ₃	H			470.20	Si	100
093		1	CF ₃	CH ₃			491.95	Si	100
094		1	CF ₃	CH ₃			520.99	Si	100
095		1	CF ₃	CH ₃			441.87	Si	99
096		1	CF ₃	CH ₃			470.91	Si	100
097		1	CF ₃	CH ₃			470.91	Si	99
098		2	CF ₃	CH ₃			491.88	Si	100

099		1	CF ₃	CH ₃			478.91	Si	98
100		1	CF ₃	H			451.91	Si	100
101		1	CF ₃	H			456.93	Si	100
102	CH ₃	0	CF ₃	CH ₃			414.85	Si	95
103	CH ₃	1	CF ₃	CH ₃			428.88	Si	96
104	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	96
105	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	H			457.92	Si	95
106	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			439.90	Si	95
107	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			453.89	Si	96
108	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			400.87	Si	96
109	CH(CH ₃) ₂	1	CF ₃	CH ₃			414.89	Si	94
110	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			464.93	Si	96
111	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			452.90	Si	96

112	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			443.89	Si	96
113	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			454.87	Si	96
114	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			453.89	Si	96
115	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			441.87	Si	95
116	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	H			458.91	Si	100
117	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			440.89	Si	100
118	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			465.92	Si	100
119	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			442.86	Si	100
120	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			401.85	Si	100
121	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			444.88	Si	100
122	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			454.88	Si	97
123	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			455.86	Si	98

124	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			443.85	Si	99
125	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	H			459.89	Si	100
126	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			441.88	Si	100
127	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			466.91	Si	100
128	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			402.84	Si	100
129	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			513.21	Si	>98
130	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			475.13	Si	>98
131	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			512.22	Si	>98
132	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			458.19	Si	90-95
133	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			485.21	Si	>98
134	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			470.21	Si	>98
135	CH(CH ₃) ₂	0	CF ₃	CH ₃			469.21	Si	~90%

2. Descripciones de Ensayo y Datos Biológicos

2.1 Análisis fluorescente para los canales Cav2.2 utilizando despolarización de potasio para inducir la abertura del canal

- Los canales Cav2.2 humanos se expresaron establemente en células HEK293 junto con subunidades alfa2-delta y beta de los canales de calcio activados por voltaje. Además, se expresó establemente en estas células un canal de potasio rectificación internamente (Kir2.3) para aumentar el control del potencial de la membrana celular mediante la concentración de iones potasio extracelulares. El aumento de la concentración de potasio extracelular conduce a la despolarización del potencial de membrana y así regula el estado dependiente del voltaje de los canales Cav2.2. Para la preparación, las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina negra (Becton Dickinson, Biocoat 4640) en 100 µl de medio [500 ml DMEM/F-12 más Glutamax (Invitrogen 31331-093) más 5,5 ml de MEM NEAA 100x (Invitrogen 11140-035) más 50 ml de FBS descomplementado (Invitrogen 10270-106) más 200 mg/ml de geneticina (Invitrogen 10131-027) más 50 mg/ml de higromicina B (Invitrogen 10687-010) más 2 mg/ml de blastimidina (anti-b15b Invivo-Gen) más 0,2 µg/ml de puromicina (A 11138-03)] a una densidad celular de 30.000 células por pocillo.
- Las placas se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 20 a 23 h. En el día del experimento se desechó el medio y las células se cargaron con Fluo 4 mediante la adición de 100 ml de tampón de análisis básico (HEPES 10 mM, KCl 1 mM, NaCl 149 mM, CaCl₂ 0,8 mM, MgCl₂ 1,7 mM, glucosa 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) que contenía 2 mM de Fluo 4 (Molecular Probes; F-14201), ácido plurónico al 0,01% (Molecular Probes; P-6866) y Probenecid 2,5 mM (Molecular Probes; P36400). Las células se incubaron en la oscuridad a 25°C durante 60 min. Luego se desechó el tampón que contuvo tinte y se agregaron 100 ml de tampón de ensayo básico (KCl 1 mM) o alternativo (KCl 30 mM). El tampón de ensayo alternativa contuvo concentraciones alteradas de KCl (30 mM) y NaCl (120 mM) y se utilizó para estimular el estado de canal inactivado. Después de agregar 25 ml de tampón de ensayo básico o alternativo con o sin el compuesto de prueba, las células se incubaron nuevamente en la oscuridad a 25°C durante 15 min. Se midió la intensidad de fluorescencia en un instrumento FLIPR 3 (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) con excitación a 480 nm y emisión a 535 nm. Después de leer continuamente la fluorescencia durante 30 segundos, se agregaron 50 ml de tampón de ensayo básico que contiene KCl 210 mM (NaCl omitida) para la despolarización. Se determinó la intensidad pico de señal fluorescente y la amplitud de la señal pico, normalizada al punto de partida, se utilizó para medir la inhibición del canal por los compuestos de prueba.
- La siguiente tabla resume la actividad inhibitoria de los compuestos ilustrados de acuerdo con la presente invención.

Ej. N°	Categoría actividad	Ej. N°	Categoría actividad	Ej. N°	Categoría actividad	Ej. N°	Categoría actividad
001	B	036	B	069	B	104	A
002	B	037	C	070	B	105	B
003	C	038	C	071	C	106	B
004	B	039	B	073	B	107	A
005	C	040	B	074	B	108	A
006	B	041	B	075	B	109	B
007	C	042	B	076	B	110	B
008	B	043	B	077	B	111	B
009	B	044	B	078	C	112	C
010	B	045	B	079	C	113	B
011	B	046	A	080	B	114	C
012	B	047	A	081	C	115	B
013	B	048	A	082	C	116	C
014	B	049	A	083	B	117	B
015	B	050	B	084	A	118	C
016	A	051	A	085	B	119	C
017	B	052	B	086	A	120	B
018	B	053	C	087	A	121	C
019	C	054	B	088	B	122	C
020	A	055	A	089	A	123	B
021	A	056	B	090	B	126	C
022	A	057	A	091	A	127	D
023	B	058	A	093	B	128	C
024	A	059	A	094	A	129	B
025	B	060	A	095	B	130	C
026	C	061	A	096	B	131	B

027	B	062	B	097	A	132	C
028	B	063	C	098	A	133	C
029	B	064	B	099	C	134	C
032	A	065	B	100	B	135	C
033	B	066	B	101	B		
034	B	067	C	102	B		
035	C	068	A	103	B		
* %-Inhib (CaV2.2) @3mM @30mM KCl: "A": %-Inhibición > 95 %; "B": %-Inhibición > 75% hasta ≤ 95%; "C": %-Inhibición > 40% hasta ≤ 75%, "D": %-Inhibición > 30% hasta ≤ 40%.							

2.2 Evaluación electrofisiológica de la actividad de los canales de calcio

Se realizaron registros de pinza de parche utilizando células HEK293 que expresan establemente Cav2.2 humano. Las células se colocaron en placas en matraces T150 y se dejaron crecer en una incubadora humidificada a 37°C y bajo CO₂ al 5% a aproximadamente 50-60% de confluencia. Las células se mantuvieron a 30°C durante 48 horas antes del registro. En el día del experimento, las células se recolectaron con una solución para desprendimiento de células TrypLE (Invitrogen) diluida al 25% con solución salina tamponada con fosfato y se mantuvieron en los medios de cultivo celular al 50%, solución salina externa a base de NaCl al 50% (en mM, 140 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 5 Glucosa, 10 HEPES, pH 7,4) hasta varias horas antes del experimento.

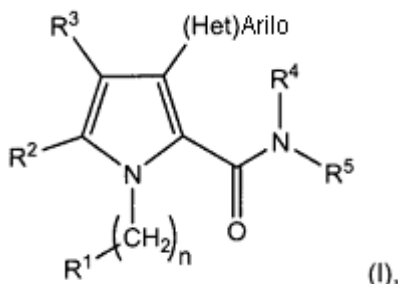
Las corrientes se registraron a la temperatura ambiente (21-23°C) utilizando la tecnología de matriz plana Patchliner (Nanion). El Patchliner es un dispositivo de pinza de parche automático de células completa de múltiples pocillos que funciona asincrónicamente con fluidos totalmente integrados. La compensación de capacitancia y resistencia en serie se automatizó y no se empleó corrección para el potencial de unión de líquidos. La fuga se restó en línea. Se obtuvieron registros de pinza de parche de célula completa utilizando solución salina extracelular que consistió de (mM): 145 TEA-cl, 10 BaCl₂, 10 HEPES, 10 Glucosa. El pH se ajustó a 7,35 con NaOH y la osmolaridad se ajustó a 310 mOsm con sacarosa. La solución intracelular consistió de (mM): 50 CsCl, 60 CsF, 10 NaCl, 20 EGTA, 5 BAPTA, 0 HEPES. Antes de un experimento, se agregaron MgATP 5 mM y NaGTP 0,3, el pH se ajustó a 7,2 con CsOH y la osmolaridad se ajustó a 290 mOsm con sacarosa.

Se utilizó un protocolo de pulsos de voltaje para evaluar la inhibición del compuesto. Las células se mantuvieron a un potencial de mantenimiento de -60 mV y los canales se activaron utilizando un pulso de prueba de 10 ms hasta +30 mV activado cada 10 segundos (0,1 Hz). Se aplicaron concentraciones del compuesto cada vez mayores a células individuales con 5 minutos en cada concentración de prueba. Los compuestos se prepararon en DMSO como soluciones madre 10 mM y posteriormente se realizaron diluciones en serie 1:3. La dilución final de 1:1000 en solución externa dio como resultado una concentración final de DMSO de 0,1%. Para cada célula, se normalizaron las respuestas a la corriente a control del vehículo de sulfóxido de dimetilo para generar curvas de concentración-respuesta. Cuando se alcanzaron múltiples dosis por célula, se calcularon los valores IC₅₀ a partir de los ajustes de la ecuación Hill a los datos. La forma de la ecuación Hill utilizada fue: corriente relativa = $(100/(1+(IC_{50}/conc)^{Pendiente}))$. Bajo estas condiciones se probó una selección de los compuestos ejemplificados anteriormente: Diversos compuestos son potentes inhibidores (IC₅₀ <5 μM) o incluso inhibidores muy potentes (IC₅₀ <2 μM).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I),

5



- n representa 0, 1 ó 2;
 R¹ representa alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros;
 R² representa CH₂F; CHF₂ o CF₃;
 R³ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros; OH, O-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂ o SO₂-alquilo(C₁₋₆);
 (Het)arilo representa arilo o heteroarilo, sustituido cada uno con cero o uno o dos o tres sustituyentes del grupo consistente en R⁶, R⁷ y R⁸,
 donde R⁶, R⁷ y R⁸, se seleccionan independientemente entre sí, del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, alquilo(C₁₋₆), CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂Cl, CFCl₂, C(=O)-H, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(H)(OH), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=N-OH)-H, C(=N-OH)-alquilo(C₁₋₆), C(=N-O-alquilo(C₁₋₆))-H, C(=N-O-alquilo(C₁₋₆))-alquilo(C₁₋₆), OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, OCF₂Cl, OCFCl₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-OH, O-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-NH₂, O-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-NH₂, N(H)-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-OH, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-NH₂, N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, SH, SCF₃, SCF₂H, SCFH₂, SCF₂Cl, SCFCl₂, S-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-OH, S(=O)₂-O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros;
 R⁴ representa H, alquilo(C₁₋₁₀), arilo o arilo conectado vía un grupo alquilen(C₁₋₆);
 R⁵ representa H, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₀), heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros; o cicloalquilo(C₃₋₁₀), heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros en cada caso unido vía un grupo alquilen(C₁₋₆); o
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros;
 donde el alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆) y alquilen(C₁₋₆) en cada caso puede ser lineal o ramificado y estar no sustituido o mono- o poli-sustituido;
 y donde el cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), heterociclilo de 3-7 miembros, heterociclilo, arilo y heteroarilo de 3 a 10 miembros en cada caso puede estar sustituido o mono- o poli-sustituido;
 opcionalmente en forma de un estereoisómero individual o de una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable y/o de solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ representa

- alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆) o alquino(C₂₋₆), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, C(=O)-OH, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), O-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o

heterociclilo de 3-7 miembros,

o R^1 representa cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo de 3-7 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $C(=O)-OH$, $C(=O)-O$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$, OH, =O, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), O- $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(H)- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), N(H)- $C(=O)-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), N(H)- $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$, N(alquil(C_{1-6}))- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), N(H)- $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), N(alquil(C_{1-6}))- $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}) o $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}).

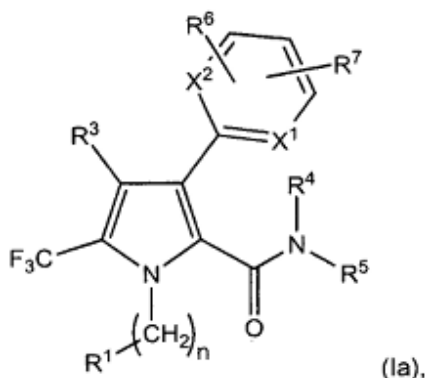
3. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R^2 representa CHF_2 o CF_3 .

4. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R^3 se selecciona del grupo consistente en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, 2-oxetilo, 3-oxetilo, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo.

5. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Het(arilo) se selecciona de fenilo, pirrol, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, de preferencia Het(arilo) representa fenilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo.

6. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), NH_2 , N(H)-alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, SCF_3 , $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2-OH$, $S(=O)_2-O$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2-NH_2$, $S(=O)_2-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}) o $S(=O)_2-N(alquilo(C_{1-6}))_2$, donde en cada caso el alquilo(C_{1-6}) puede ser lineal o ramificado; o un grupo cicloalquilo(C_{3-6}) no sustituido o mono- o poli-sustituido, preferentemente R^6 , R^7 y R^8 , en cada caso independientemente entre sí, se seleccionan del grupo consistente F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$, O-alquilo(C_{1-6}), $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), ciclopropilo y O-ciclopropilo.

7. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia),



donde

R^3 representa H o CH_3 o ciclopropilo;

X^1 es N o CH; X^2 es N o CH; y

R^6 y R^7 independientemente están ausentes o se seleccionan independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$ u O-alquilo(C_{1-6}), y n, R^1 , R^4 y R^5 se definen según la reivindicación 1.

8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

R^4 representa H o alquilo(C_{1-6}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en OH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), N(H)- $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), N(alquil(C_{1-6}))- $S(=O)$ -

alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); o fenilo no sustituido o mono- o poli-sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo(C₁₋₆), CF₃, CF₂H, CFH₂, OH, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ u O-alquilo(C₁₋₆), y opcionalmente conectados vía un grupo alquilen(C₁₋₃) lineal o ramificado;

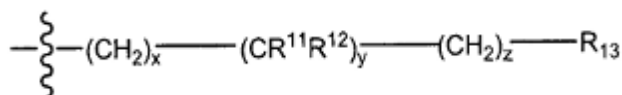
y
R⁵ representa H o alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, CN, OH, =O, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆); o cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆) y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde el grupo cicloalquilo(C₃₋₆) está conectado opcionalmente vía un grupo alquilen(C₁₋₆) lineal o ramificado, el cual a su vez puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH; o heterociclilo de 3-7 miembros, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, =O, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde dicho heterociclilo de 3-7 miembros está conectado opcionalmente vía un grupo alquilen(C₁₋₆) lineal o ramificado, el cual a su vez puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH; o arilo o heteroarilo en cada caso no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), -O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquil(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆)alquilo y N(alquil(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), donde dicho arilo o heteroarilo está conectado vía un grupo alquilen(C₁₋₆) lineal o ramificado, que a su vez puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆) y alquilen(C₁₋₆)-OH.

9. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo de 3-7 miembros no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, Cl, CN, CF₃, =O, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH, OCF₃, SO₂-alquilo(C₁₋₆), SO₂NH₂, SO₂N(H)-alquilo(C₁₋₆), SO₂N(alquilo(C₁₋₆))₂, alquilen(C₁₋₆)-SO₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido.

10. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

R⁴ representa H o alquilo(C₁₋₆) o bencilo; y
R⁵ representa cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆) y C(=O)-

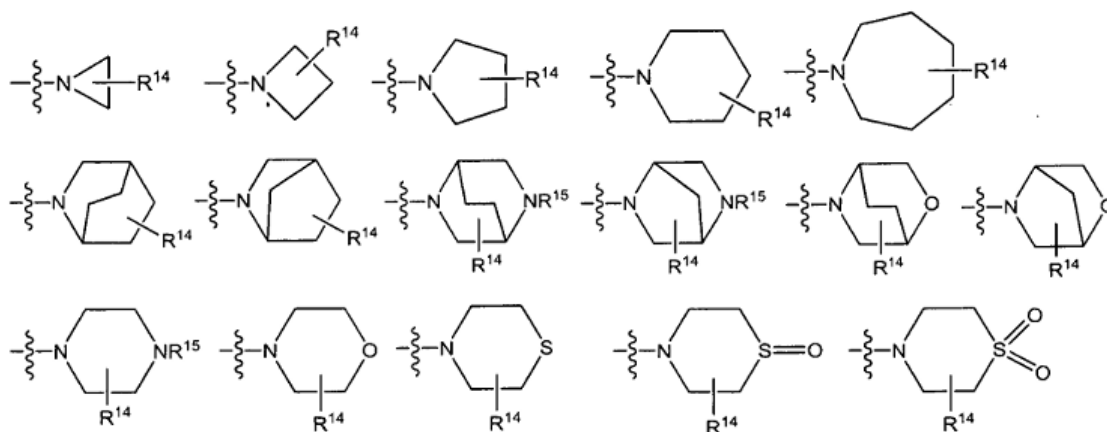
N(alquilo(C₁₋₆))₂; o heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆) y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, =O, alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y O-alquilo(C₁₋₆); o fenilo o heteroarilo, que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en cada caso no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); o una estructura parcial de fórmula general SF-III



SF-III

donde

x representa 0, 1 ó 2; y representa 0, 1 ó 2; z representa 0, 1 ó 2; con la condición de que la suma de x, y y z sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; R¹¹ y R¹² independientemente entre sí se seleccionan de H o alquilo(C₁₋₆); o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un cicloalquilo(C₃₋₆) o un heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), donde dicho cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆); R¹³ se selecciona del grupo consistente en H, F, Cl, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, S(=O)₂-N(H)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-NH₂, O-C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂; o representa cicloalquilo(C₃₋₆) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y alquilo(C₁₋₆); o heterociclilo de 3-7 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆), y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆); o fenilo o heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en cada caso no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo seleccionado del grupo consistente en



donde

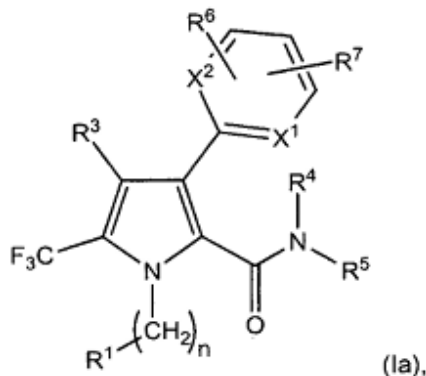
R^{14} denota 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en cada caso seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF_3 , =O, OCF_3 , OH, O-alquilo(C_{1-6}), alquilen(C_{1-6})-OH, alquilen(C_{1-6})- SO_2 -alquilo(C_{1-6}), SO_2 -alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, donde el arilo o el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF_3 , OCF_3 , alquilen(C_{1-6})-OH, alquilo(C_{1-6}), OH, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), $N(alquilo(C_{1-6}))_2$, $N(H)-S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-NH_2$ o $C(=O)-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$; o

R^{14} denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R^{14} se mantienen unidos por un grupo alquilen(C_{1-6}) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquilen(C_{1-6}) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, $N-R^{15}$, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y donde estos dos sustituyentes R^{14} están dispuestos en diferentes átomos de carbono del heterociclilo, de forma que el grupo alquilen(C_{1-6}) represente un puente para formar un heterociclilo bicíclico; o

R^{14} denota al menos dos sustituyentes, donde los dos sustituyentes R^{14} se mantienen unidos por un grupo alquilen(C_{2-6}) sustituido o no sustituido, donde opcionalmente uno o más átomos de C del grupo alquilen(C_{2-6}) se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de O, $N-R^{15}$, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y donde estos dos sustituyentes R^{14} están dispuestos en mismo átomo de carbono del heterociclilo, de forma que el grupo alquilen(C_{2-6}) forme un espiro-heterociclilo; y

R^{15} representa H, alquilo(C_{1-6}), $(C=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $(C=O)NH_2$, $(C=O)NH$ -alquilo(C_{1-6}) o $(C=O)N(alquilo(C_{1-6}))_2$.

11. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (Ia)



donde

n es 0 ó 1,

R^1 representa alquilo(C_{1-6}), alquilen(C_{2-6}) o alquilen(C_{2-6}), en cada caso lineal o ramificado y en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, CF_3 , $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$, OH, O-alquilo(C_{1-6}), NH_2 , $N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), $N(alquilo(C_{1-6}))_2$, $N(H)-C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}); $S(=O)$ -alquilo(C_{1-6}); $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}) o ciclopropilo, o

R^1 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , OH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), O- $C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), O- $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), NH_2 , $N(H)$ -alquilo(C_{1-6}), $N(alquilo(C_{1-6}))_2$, $N(H)-C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $N(H)-S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6}) o $S(=O)_2$ -alquilo(C_{1-6});

R^3 representa H o CH_3 o ciclopropilo;

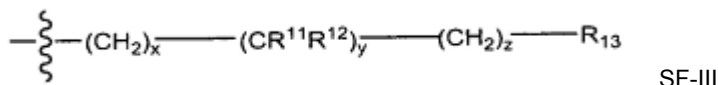
X^1 es N o CH; X^2 es N o CH;

R^6 y R^7 están ausentes o independientemente en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo(C_{1-6}), CF_3 , CF_2H , CFH_2 , OH, OCF_3 , OCF_2H , $OCFH_2$ u O-alquilo(C_{1-6});

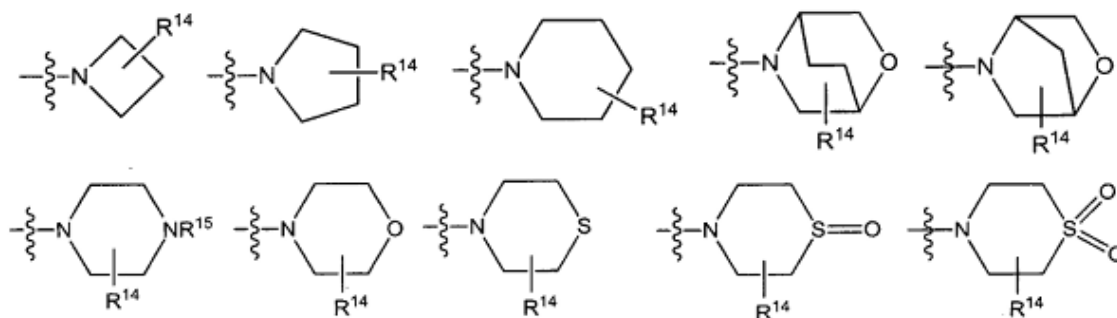
R^4 representa H o alquilo(C_{1-6}) o bencilo; y

R^5 representa cicloalquilo(C_{3-6}) no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF_3 , =O, OCF_3 , OH, O-alquilo(C_{1-6}), alquilen(C_{1-6})-OH, alquilo(C_{1-6}), $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-N(H)$ -alquilo(C_{1-6}) y $C(=O)-N(alquilo(C_{1-6}))_2$; o heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, $S(=O)$,

S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆) y que está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo consistente en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, =O, alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH y O-alquilo(C₁₋₆); o una estructura parcial de fórmula general SF-III:



- 5 donde *x* representa 1 e *y* y *z* cada uno representan 0 o
x e *y* cada uno representan 1 y *z* representa 0 o
x y *z* cada uno representan 1 e *y* representa 0 o
x, *y* y *z* cada uno representan 1;
 R¹¹ y R¹² independientemente entre sí se seleccionan de H o CH₃;
 10 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-(C=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-alquilo(C₁₋₆), NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-S(=O)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(H)-C(=O)-NH₂, N(H)-C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), N(H)-C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂; o representa cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y N-alquilo(C₁₋₆) y el cual está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆); o fenilo o heteroarilo seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), S(=O)-alquilo(C₁₋₆), S(=O)₂-NH₂, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, O-C(=O)-NH₂, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(H)-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, C(=O)-O-alquilo(C₁₋₆); o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, forman un heterociclilo seleccionado del grupo consistente en



donde

- R¹⁴ denota 0, 1 ó 2 sustituyentes los cuales se seleccionan, en cada caso independientemente entre sí, del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, =O, OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilen(C₁₋₆)-SO₂-alquilo(C₁₋₆), SO₂-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, O-arilo y O-heteroarilo, donde el arilo o el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en F, Cl, CN, CF₃, OCF₃, alquilen(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), OH u O-alquilo(C₁₋₆); y
 30 R¹⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), (C=O)-alquilo(C₁₋₆), (C=O)NH₂, (C=O)NH-alquilo(C₁₋₆) o (C=O)N(alquilo(C₁₋₆))₂.

12. Compuesto según una o más de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que consiste en

- 001 Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
 002 Amida del ácido 3-(clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N,1,4-trimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
 003 Amida del ácido N-bencil-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
 004 [3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona

- 005 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-etil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 006 [3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona
- 007 Amida del ácido N-(1-carbamoil-ciclopropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 008 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(1,1-dioxotian-4-il)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 009 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 010 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 011 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 012 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 013 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diciclopropil-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 014 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 015 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 016 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 017 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 018 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 019 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 020 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 021 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 022 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 023 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 024 Amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-pirazin-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 025 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona
- 026 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona
- 027 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 028 [3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 029 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]metanona
- 030 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridín-2-il]oxipiperidín-1-il]metanona
- 031 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-[5-(trifluorometil)piridín-2-il]oxipiperidín-1-il]metanona
- 032 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolín-4-il)metanona
- 033 [3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolín-4-il)metanona
- 034 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolín-4-il)metanona
- 035 3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 036 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 037 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-metil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-5-

- (trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 038 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 039 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 040 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 041 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 042 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclobutil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)metanona
- 043 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 044 [3-(4-Clorofenil)-1-ciclopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)metanona
- 045 (2,2-Dimetilmorfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona
- 046 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 047 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 048 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(pirimidin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 049 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 050 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 051 Amida del ácido N-(1-carbamoil-ciclopropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 052 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 053 Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 054 Amida del ácido N-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 055 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 056 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 057 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(2-metil-propil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 058 Amida del ácido 3-(4-Fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-N-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 059 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-[(5-metil-pirazin-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 060 Amida del ácido N-[(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 061 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-N-(2-metilsulfoniletil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 062 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-[4-(3-metil-1,2,4]oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]metanona
- 063 4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-2-ona
- 064 [3-(4-clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metanona
- 065 [3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 066 Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 067 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 068 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 069 Amida del ácido N-[(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 070 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-N-tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 071 Amida del ácido N-(1,1-dioxotiolan-3-il)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-

- 5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 072 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 073 Amida del ácido N-(2,2-dimetilpropil)-3-(4-fluorofenil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 074 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 075 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 076 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N,1-bis(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 077 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 078 Amida del ácido 3-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(2-metilsulfonil-etil)-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 079 4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carbonil]piperazin-2-ona
- 080 (2,2-Dimetilmorfolin-4-il)-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanona
- 081 [3-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona
- 082 Amida del ácido N-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydrofuran-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 083 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydro-furan-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 084 [3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 085 [3-(4-Clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-metanona
- 086 [3-(4-Clorofenil)-1-(3-ciclopropilprop-2-inil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 087 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-[(1-metilciclopropil)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 088 Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 089 [3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 090 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 091 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(pirrolidin-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 092 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-1-(tetrahydro-piran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 093 Amida del ácido 1-[(1-aminociclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 094 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 095 [1-[(1-Amino-ciclopropil)metil]-3-(4-clorofenil)-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 096 [3-(4-Clorofenil)-1-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 097 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 098 [3-(4-Clorofenil)-1-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]morfolin-4-il-metanona
- 099 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-morfolin-4-il-metanona
- 100 Amida del ácido 3-(4-Clorofenil)-1-[(1-cianociclopropil)metil]-N-(2,2-dimetil-propil)-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 101 Amida del ácido 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-1-[(1-hidroxiciclobutil)-metil]-N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 102 [3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin)-metanona
- 103 [3-(4-Clorofenil)-1-etil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

- 104 [3-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2-oxa-5-
azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-metanona
- 105 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 106 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 107 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 108 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-
carboxílico
- 109 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-isopropil-N,4-dimetil-1-(2-metilpropil)-5-(trifluorometil)-1H-
pirrol-2-carboxílico
- 110 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-(trifluorometil)-
1H-pirrol-2-carboxílico
- 111 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 112 [3-(5-Cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-4-
il)-metanona
- 113 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 114 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-il)metil]-
5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 115 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-
1H-pirrol-2-carboxílico
- 116 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 117 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 118 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 119 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 120 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-
carboxílico
- 121 [3-(5-Cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetilmorfolin-
4-il)-metanona
- 122 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(2-metil-2H-pirazol-3-
il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 123 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]-
5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 124 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 125 Amida del ácido N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-3-(5-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-
5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 126 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 127 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 128 Amida del ácido 3-(5-cloropirimidin-2-il)-N,1-diisopropil-N,4-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-
2-carboxílico
- 129 Amida del ácido N-ter-butil-4-[3-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-
pirrol-2-carbonil]piperazin-1-carboxílico
- 130 [3-(5-Cloropiridin-2-il)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-(2,2-dimetil-1-oxo-
[1,4]tiazinan-4-il)-metanona
- 131 Amida del ácido N-ter-butil-4-[3-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-
carbonil]piperazin-1-carboxílico
- 132 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 133 Amida del ácido N-[1-(ter-butil-carbamoil)etil]-3-(4-clorofenil)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 134 Amida del ácido 3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
- 135 Amida del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-isopropil-N,4-dimetil-5-
(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxílico

opcionalmente en forma de un único estereoisómero o de mezcla de estereoisómeros, en forma de compuesto libre y/o de sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

- 5 **13.** Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 12.
- 10 **14.** Al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, visceral, dolor de cabeza, dolor inflamatorio y dolor mixto, accidente cerebrovascular; trastornos emocionales, epilepsia, esquizofrenia y trastornos neurodegenerativos.
- 10 **15.** Al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, en particular dolor agudo y/o dolor crónico y/o dolor visceral y/o dolor de cabeza y/o dolor inflamatorio y/o dolor mixto.