



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 334 565**

⑯ Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03795949 .1**

⑯ Fecha de presentación : **22.12.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1583742**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

⑯ Título: **Agonistas inversos del receptor CB₁.**

⑯ Prioridad: **02.01.2003 EP 03000003**

⑯ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **12.03.2010**

⑯ Inventor/es: **Mayweg, Alexander;**
Marty, Hans, Peter;
Mueller, Werner;
Narquian, Robert;
Neidhart, Werner;
Pfleiger, Philippe y
Roever, Stephan

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **12.03.2010**

⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 334 565 T3

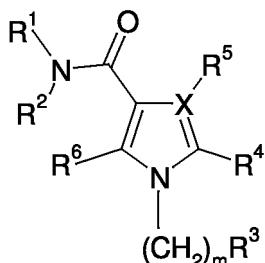
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Agonistas inversos del receptor CB₁.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrol e imidazol, su elaboración, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y otros trastornos.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

25 en donde

X es C ó N;

30 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

R² es alquilo inferior o -(CH₂)_n-R^{2a};

35 R^{2a} es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heterocíclico saturado monovalente de 5 ó 6 miembros contenido de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior, oxo, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heteroaromático monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos

40 independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior o cicloalquilo; o fenilo, que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro;

45 R³ es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; o fenilo, que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro;

50 R⁴ es un anillo heteroaromático monovalente de 5 ó 6 miembros contenido de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heteroaromático estando opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior; naftilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro; o fenilo que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, ciano, alquilsulfonilo inferior o -NR⁷R⁸; o dos sustituyentes adyacentes de dicho residuo fenilo juntos son -O-(CH₂)_p-O- o -(CH₂)₂-C(O)NH-;

60 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o metilo fluorado;

65 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático o saturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente contenido uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico aromático o saturado estando opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino o alquilamino inferior;

m es 1 ó 2;

n es 0 ó 1;

5 p es 1, 2 ó 3;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Dos subtipos diferentes de receptores cannabinoides (CB₁ y CB₂) se han aislado y ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Una forma de “splicing” alternativo de CB₁, CB_{1A}, también se ha descrito, pero no exhibió propiedades diferentes en términos de unión al ligando y activación del receptor que CB₁ (D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. **270** (8) (1995) 3726-31). El receptor CB₁ está principalmente localizado en el cerebro, mientras que el receptor CB₂ se distribuye predominantemente en la periferia localizándose primariamente en el bazo y las células del sistema inmune (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature **365** (1993) 61-61). Por lo tanto con el fin de evitar efectos secundarios es deseable un compuesto CB₁-selectivo.

20 El Δ⁹-tetrahidrocannabinol (Δ⁹-THC) es el compuesto psico-activo principal del cáñamo de la India (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., **86** (1964) 1646), *cannabis sativa* (marihuana), que se usa en la medicina desde hace muchas generaciones (R. Mechoulam (Ed.) en “*Cannabinoids as therapeutic Agents*”, 1986, pp. 1-20, CRC Press). Δ⁹-TC es un agonista del receptor CB_{1/2} no selectivo y está disponible en EE.UU. como dronabinol (marinol®) para el alivio del vómito inducido por la quimioterapia del cáncer (CIE) y el revés de la pérdida de peso corporal experimentado por pacientes con SIDA a través de la estimulación del apetito. En el Reino Unido se usa la Nabrolonona (LY-109514, Cesamet®), un análogo sintético de Δ⁹-TC, usada para la CIE (R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. **3** (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs **60** (6) (2000) 1303-1314).

30 La anandamida (araquidoniletanolamida) se identificó como el ligando endógeno (agonista) para CB₁ (R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem., **6** (8) (1999) 635-664; W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science **258** (1992) 1946-9). La anandamida y el 2-araquido-noílglicerol (2-AG) modulan negativamente las terminaciones nerviosas pre-sinápticas de la adenilato ciclase y los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes y activa posteriormente rectificando el canal de K⁺ (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience **21** (12) (1998) 521-8), afectando así a la liberación y/o acción de los neurotransmisores, que reducen la liberación de neurotransmisores (A. C. Porter, C.C. Felder, Pharmacol. Ther., **90** (1) (2001) 45-60).

40 La anandamida tal como el Δ⁹-TC también aumenta el hambre a través de un mecanismo mediado por el receptor CB₁. Los antagonistas CB₁ selectivos bloquean el aumento de la sensación de hambre asociado a la administración de anandamida (C.M. Williams, T.C. Kirkham, Psychopharmacology **143** (3) (1999) 315-317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **90** (16) (1993) 7656-60) y causa una supresión del apetito y una pérdida de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Real, G. L. Gessa, Life Sci. **63** (8) (1998) L113-PL117).

45 La leptina es la señal primaria a través de la que el hipotálamo nota el estado nutricional y modula la ingesta de comida y el balance energético. Tras una restricción en la comida temporal, los ratones carentes del receptor CB1 comían menos que sus compañeros de jaula, y el antagonista de CB1 SR141716A reduce la ingesta de comida en el tipo salvaje pero no en los ratones que carecen de dicho receptor. Además, una señalización con leptina defectiva está asociada con unos niveles elevados hipotalámicos, pero no cerebrales, de endocannabinoides en ratones db/db y ob/ob obesos y ratas Zucker. Un tratamiento agudo con leptina de ratas normales y ratones ob/ob reduce la anandamida y el 2-araquidonolí glicerol en el hipotálamo. Estos hallazgos indican que los endocannabinoides en el hipotálamo pueden activar tópicamente los receptores CB1 para mantener la ingesta de comida y forman parte del circuito neuronal regulado por la leptina (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, Nature **410** (6830) 822-825).

55 SR-141716A, un agonista inverso/antagonista selectivo de CB1 se encuentra actualmente en estudios clínicos de fase III para el tratamiento de la obesidad. En un estudio con un control de placebo a doble ciego, a las dosis de 5, 10 y 20 mg diarios, SR 141716 reduce significativamente el peso corporal cuando se compara con el placebo (F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, “*Cannabinoid antagonists: From research tools to potential new drugs.*” Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, August 26-30, 2001).

60 Otros compuestos que se han propuesto como antagonistas del receptor CB1 respectivamente agonistas inversos son aminoalquilindoles (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther. **257** (1) (1991) 170-183), como 6-bromo- (WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. **105** (1991) 295-6) o 6-yodopravadolína (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R.M; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci. **61** (1997) 115 - 118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. **56** (23-24) (1995) 1949-55). El arilbenzo[b]tiofeno y benzo[b]furano (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ter. **284** (1)

(1998) 291-7) revelados en WO9602248, US5596106, las 3-alquil-(5,5-difenil)imidazolidinadionas (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. **9** (15) (1999) 2233-2236.) así como las 3-alquil-5-ariimidazolidinadionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscar, T. Happaerts, G. Bouchard, P.-A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem. **45** (9) (2002) 1748-1756) son conocidos por antagonizar el receptor CB₁ respectivamente actuando como un agonista inverso en el receptor hCB₁. WO0015609 (FR2783246-A1), WO0164634 (FR2805817-A1), WO-0228346, WO0164632 (FR2805818-A1), WO0164633 (FR2805810-A1) revelan derivados 1-bis(aryl)metil-azetidinas sustituidos como antagonistas de CB₁. En WO0170700 los derivados de 4,5-dihidro-1H-pirazol se describen como antagonistas de CB₁. En varias patentes cruzadas y no cruzadas se revelan derivados de 1,5-difenil-3-pirazolcarboxamida como antagonistas/agonistas inversos de CB₁ (WO0132663, WO0046209, WO9719063, EP658546, EP656354, US5624941, EP576357, US3940418).

Es un objeto de esta invención proporcionar antagonistas respectivamente agonistas inversos del receptor CB₁ selectivos, que actúan directamente. Tales antagonistas/agonistas inversos son útiles en la terapia médica, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB₁.

A menos que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se listan para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos usados para describir aquí la invención.

En esta especificación, el término “inferior” se usa para indicar un grupo consistente de uno a ocho, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente a cloro y flúor.

El término “alquilo”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a radicales hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a diecisésis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a radicales lineales o ramificados monovalentes de uno a ocho átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término además tiene ejemplos de radicales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-ethylbutilo y similares.

El término “alcoxilo” se refiere al grupo R’-O-, en donde R’ es alquilo. El término “alcoxilo inferior” se refiere al grupo R’-O-, en donde R’ es alquilo inferior. Ejemplos de grupos alcoxilo inferior son por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo, con metoxilo siendo el especialmente preferido.

El término “alquilamino inferior” se refiere al grupo R’-NH-, en donde R’ es alquilo inferior.

El término “alquilsulfonilo inferior” se refiere al grupo R’-S(O)₂-, en donde R’ es alquilo inferior.

El término “alquilo inferior halogenado” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro. Entre los grupos alquilo inferior halogenados, los preferidos son trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, con trifluorometilo siendo especialmente preferido. El término “alquilo inferior fluorado” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior está reemplazado por flúor. Entre los grupos alquilo inferior fluorados están el trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo, con trifluorometilo siendo especialmente preferido.

El término “alcoxilo inferior halogenado” se refiere a un grupo alcoxilo inferior en donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alcoxilo inferior está reemplazado por halógeno, preferiblemente por flúor o cloro. Entre los grupos alcoxilo inferior halogenados, los preferidos son grupos alcoxilo inferior fluorados tales como trifluorometoxilo, difluorometoxilo y fluorometoxilo, con trifluorometoxilo siendo especialmente preferido. El término “alcoxilo inferior fluorado” se refiere a un grupo alcoxilo inferior en donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alcoxilo inferior está reemplazado por flúor. Entre los grupos alcoxilo inferior fluorado, los preferidos son trifluorometoxilo, difluorometoxilo y fluorometoxilo, con trifluorometoxilo siendo especialmente preferido.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical monovalente carbocíclico de tres a seis, preferiblemente de tres a cinco átomos de carbono. Este término además está ejemplificado por radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido malélico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son formiatos, maleatos, citratos, hidrocloruros, hidrobromuros y sales del ácido metanosulfónico, siendo los hidrocloruros los especialmente preferidos.

ES 2 334 565 T3

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo inferior.

Los residuos alquilo inferior preferidos de R¹ son metilo y etilo, con metilo siendo especialmente preferido. Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde R² es alquilo inferior o -(CH₂)_n-R^{2a}.

10 Los residuos alquilo inferior preferibles de R² son residuos alquilo de cadena ramificada o lineal con de uno a ocho, preferiblemente de tres a cinco átomos de carbono, tales como n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, n-pentilo y 2-ethylhexilo. Los residuos alquilo inferior más preferidos de R² son n-propilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo y n-pentilo, con n-butilo siendo especialmente preferido. Los residuos preferibles de -(CH₂)_n-R^{2a} son aquellos en donde n es 0 y R^{2a} es tal como se define anteriormente.

15 En una realización, R^{2a} es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heterocíclico saturado monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico estando opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior, oxo, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heteroaromático monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior o cicloalquilo; o fenilo, que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitró.

30 Los residuos cicloalquilo preferibles R^{2a} son residuos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado, preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, y/o hidroxilo. Residuos cicloalquilo sin sustituir más preferibles R^{2a} son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo sin sustituir, con ciclohexilo siendo especialmente preferido. Los residuos cicloalquilo sustituidos más preferibles R^{2a} son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, con 2-hidroxi-ciclohexilo siendo especialmente preferido. Los anillos heterocíclicos preferibles R^{2a} son de 5 ó 6 miembros, con los de 5 miembros siendo especialmente preferidos, y contienen de uno a tres, preferiblemente uno o dos, heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior, oxo, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado. Ejemplos de anillos heterocíclicos R^{2a} son tetrahidrofurano, piperidinilo y isoxazolilo, opcionalmente sustituidos tal como se define anteriormente. Preferiblemente, los anillos heterocíclicos R^{2a} están sin sustituir o sustituidos por alquilo inferior, tal como metilo, o por oxo. Los anillos heterocíclicos más preferidos R^{2a} son tetrahidrofurano, 2,2-dimetil-tetrahidrofurano, piperidinilo e isoxazolidinona. Anillos heteroaromáticos preferidos R^{2a} son de 5 ó 6 miembros y contienen de uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente uno, dos o cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior o cicloalquilo. Ejemplos de anillos heteroaromáticos R^{2a} son tienilo, furilo, tetrazolilo, imidazolilo y pirazolilo, opcionalmente sustituidos tal como se define anteriormente. Preferiblemente, los anillos heteroaromáticos R^{2a} están sin sustituir o mono-sustituidos por alquilo inferior, tal como metilo, o por cicloalquilo, tal como ciclopropilo. Los anillos heteroaromáticos más preferibles R^{2a} son tienilo, furilo, 2-metil-furilo, tetrazolilo, imidazolilo y 3-ciclopropil-pirazolilo. Los residuos fenilo preferibles R^{2a} están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos, preferiblemente mono- o di-sustituidos, independientemente, por alcoxilo inferior, tal como metoxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo inferior halogenado, tal como trifluorometilo, alcoxilo inferior halogenado, tal como trifluorometoxilo, o nitró. Los residuos fenilo más preferidos R^{2a} son fenilo sin sustituir, 4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-nitro-fenilo y 4-trifluorometoxi-fenilo.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde R³ es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; o fenilo, que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitró.

65 Los residuos cicloalquilo preferidos R³ son residuos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que pueden estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituidos, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado, preferiblemente alquilo inferior, tal como metilo, y/o hidroxilo. Los residuos cicloalquilo más preferidos sin sustituir R³ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo sin sustituir, con ciclohexilo siendo especialmente preferido. Los residuos cicloalquilo sustituidos más preferibles R³ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y

5 ciclohexilo sustituidos, con ciclohexilo siendo especialmente preferido. Los residuos fenilo preferidos R³ están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos, preferiblemente mono- o di-sustituidos, independientemente, por alcoxilo inferior, tal como metoxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo inferior halogenado, tal como trifluorometilo, alcoxilo inferior halogenado, tal como trifluorometoxilo, o nitrógeno. Los residuos fenilo más preferibles R^{2a} son fenilo sin sustituir, 4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-nitro-fenilo y 4-trifluorometoxi-fenilo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde R⁴ es un anillo heteroaromático monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior; naftilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitrógeno; o fenilo que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitrógeno, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, ciano, alquilamino inferior o -NR⁷R⁸; o dos sustituyentes adyacentes de dicho residuo fenilo juntos son -O-(CH₂)_p-O- o -(CH₂)₂-C(O)NH-. Los anillos heteroaromáticos preferidos R⁴ son de 5 ó 6 miembros, preferiblemente de 6 miembros, y contienen de uno a tres, preferiblemente uno o dos, heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente nitrógeno, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino o alquilamino inferior. Ejemplos de anillos heteroaromáticos R⁴ son piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, preferiblemente piridinilo y pirazinilo, opcionalmente sustituidos tal como se define anteriormente. Preferiblemente, los anillos heteroaromáticos R⁴ están sin sustituir o mono-sustituidos por alquilo inferior, tal como metilo y etilo. Los anillos heteroaromáticos más preferidos R⁴ son piridinilo, pirazinilo, 4-metil-piridinilo, 3-metil-pirazinilo, 3-etil-pirazinilo y 3,5-dimetilpirazinilo. Preferiblemente, los residuos naftilo R⁴ están sin sustituir. Los residuos fenilo preferidos R⁴ están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, tal como metilo y t-butilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, halógeno, tal como cloro, fluoro y bromo, nitrógeno, alquilo inferior halogenado, tal como trifluorometilo, alcoxilo inferior halogenado, tal como di- y trifluorometoxilo, ciano, alquilsulfonilo inferior, tal como metilsulfonilo, o por -NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son tal como se definen anteriormente; o dos sustituyentes adyacentes de dicho residuo fenilo juntos son -O-(CH₂)_p-O- o -(CH₂)₂-C(O)NH-, y p es 1, 2 ó 3, preferiblemente 2 ó 3.

35 Los sustituyentes -NR⁷R⁸ preferidos de un residuo fenilo R⁴ son aquellos en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, tal como metilo y etilo. Preferiblemente, ambos R⁷ y R⁸ son metilo o ambos R⁷ y R⁸ son etilo. Otros sustituyentes -NR⁷R⁸ preferibles de un residuo fenilo R⁴ son aquellos en donde R⁷ y R⁸ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, preferiblemente de 5 miembros, saturado o aromático, preferiblemente saturado que opcionalmente contiene uno o dos, preferiblemente un, heteroátomo adicional independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico saturado o aromático opcionalmente mono- o di-sustituido, preferiblemente mono-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino o alquilamino inferior, preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo. Preferiblemente, dicho anillo heterocíclico saturado o aromático formado por R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sin sustituir y no contiene ningún otro heteroátomo. El anillo heterocíclico saturado o aromático más preferible formado por R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metil-piperazinilo, imidazolilo, y morfolino, con pirrolidinilo siendo el especialmente preferido. Preferiblemente, los sustituyentes -NR⁷R⁸ de un residuo fenilo R⁴ están en la posición para. Los residuos fenilo R⁴ más preferibles son los mono- o di-sustituidos, independientemente, por halógeno, tal como cloro y fluoro, alquilo inferior halogenado, tal como trifluorometilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, o mono-sustituido en la posición para por un residuo -NR⁷R⁸, preferiblemente por pirrolidinilo.

50 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o metilo fluorado.

55 Los residuos alquilo inferior preferidos R⁵ y R⁶ son metilo y etilo, con metilo siendo el especialmente preferido. Los residuos halógeno preferidos R⁵ y R⁶ son flúor y cloro, con cloro siendo especialmente preferido. El residuo R⁵ preferido es alquilo inferior, tal como metilo. Los residuos R⁶ preferidos son hidrógeno y alquilo inferior, tal como metilo.

60 En una realización de la presente invención X es C. En otra realización de la presente invención X es N.

65 El símbolo m es 0 ó 1; más preferiblemente, m es 1.

El símbolo n es 0 ó 1; más preferiblemente, n es 0.

El símbolo p es 1, 2 ó 3; más preferiblemente, p es 2 ó 3.

ES 2 334 565 T3

Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son los compuestos de los Ejemplos 1 a 66 y 67 a 306 (ver la sección de Ejemplos posterior) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Especialmente preferidos son los compuestos seleccionados del grupo consistente en:

- 5 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
10 Butilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-ciclohexil-metil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,
15 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
20 Butilamida del ácido 5-(4-Bromo-fenil)-1-ciclohexil-metil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-1-ciclohexil-metil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
25 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-difluoro-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
30 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
35 Butilamida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-1-ciclohexil-metil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
40 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-ciclohexil-metil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
45 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
50 Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
55 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
60 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
65 Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,

ES 2 334 565 T3

Sec-butilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,

5 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico,

10 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,

15 Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Compuestos adicionales particularmente preferidos de los ejemplos 67 a 306 son

Ciclopropilmetil-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

20 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 Sec-butilamida del ácido (S)-1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30 Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluoro-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

35 Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
co ((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45 piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2,5-Bis-trifluoro-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50 Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-1-((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-Fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-(1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

60 Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 334 565 T3

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente. Los compuestos de fórmula (I) se pueden elaborar mediante los métodos mostrados posteriormente, por los métodos dados en los Ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por aquellas personas entendidas en el campo. Los materiales de partida están tanto comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos análogos por los métodos conocidos posteriormente o en los Ejemplos o por métodos conocidos en el campo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando los métodos generales descritos posteriormente:

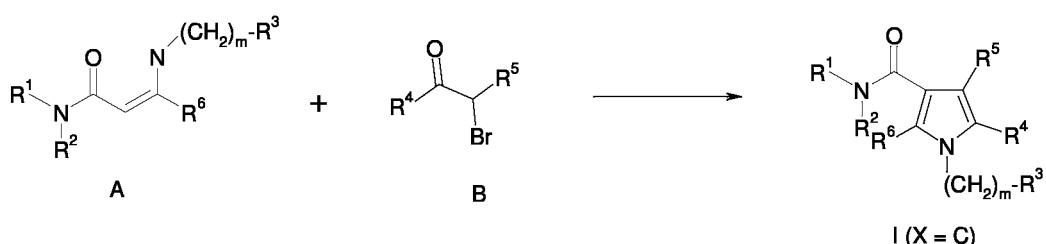
10

Los compuestos de fórmula (I), en donde de R¹ a R⁶ y m son tal como se han definido previamente y X= C, se pueden preparar por la reacción de las enaminas de fórmula A con las alfa-bromocetonas de fórmula B de acuerdo a los métodos conocidos en el campo (Esquema 1). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, tal como DMF, en presencia de una base impedida, tal como 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,6-lutidina.

15

Esquema 1

20



25

I (X = C)

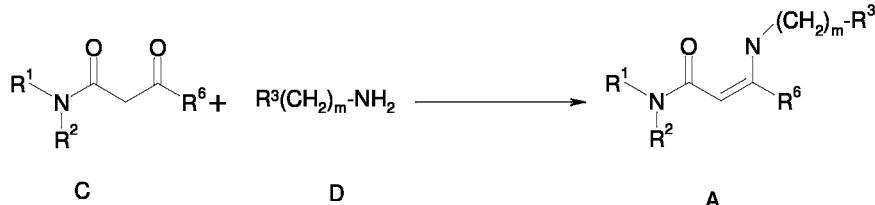
30

Las enaminas de fórmula A se pueden preparar a partir de las beta-cetoamidas de fórmula C y aminas de fórmula D por métodos conocidos en el campo (Esquema 2). Por ejemplo, una beta-ceto amida de la fórmula C pueden reaccionar con una amina de la fórmula D en un disolvente inerte apropiado (por ejemplo DMF) en presencia de una base impedida (por ejemplo 2,6-di-terc-butilpiridina) para proporcionar la enamina de la fórmula A.

35

Esquema 2

40



45

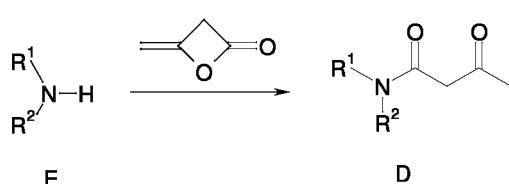
50

Las beta-cetoamidas de fórmula C se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar por métodos conocidos en el campo. Por ejemplo, las beta-cetoamidas de fórmula C en donde R⁶= metilo se pueden preparar por reacción de las aminas de fórmula E con diceteno en un disolvente inerte, tal como diclorometano (Esquema 3).

55

Esquema 3

60



65

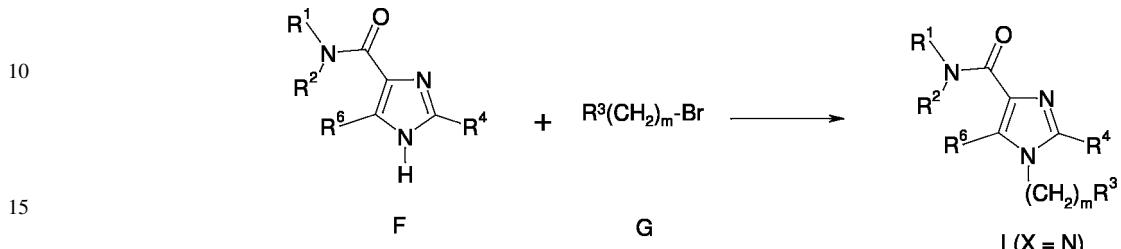
Los compuestos de fórmulas B y D son tanto conocidas en la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también se pueden sintetizar por métodos conocidos en el campo.

ES 2 334 565 T3

Los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 a R^6 y m son tal como se han definido previamente y $X=N$, se pueden preparar por la alquilación de los imidazoles de fórmula F de acuerdo a los métodos conocidos en el campo (Esquema 4). Por ejemplo, los imidazoles de fórmula F se pueden hacer reaccionar con bromuros de alquilo de fórmula G en presencia de una base (por ejemplo terc-butilato potásico) en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo.

5

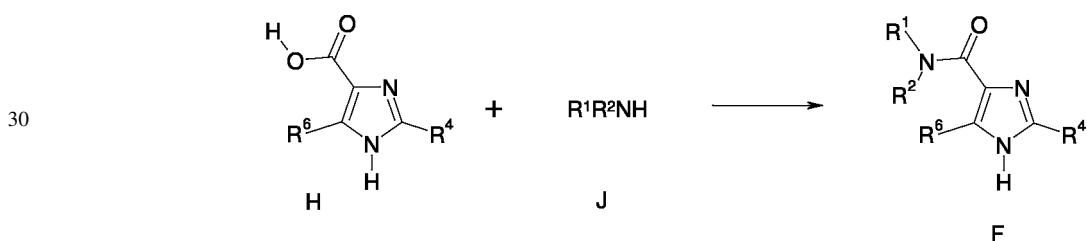
Esquema 4



Los compuestos de fórmula H se pueden acoplar con una amina apropiada de fórmula J por métodos conocidos en el campo (Esquema 5). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte apropiado (por ejemplo DMF, diclorometano, piridina o THF) en presencia de una base (por ejemplo una base de Hünigs) y un agente activante (por ejemplo TBTU=O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio-te-trafluoroborato) para proporcionar las correspondientes amidas de fórmula F.

25

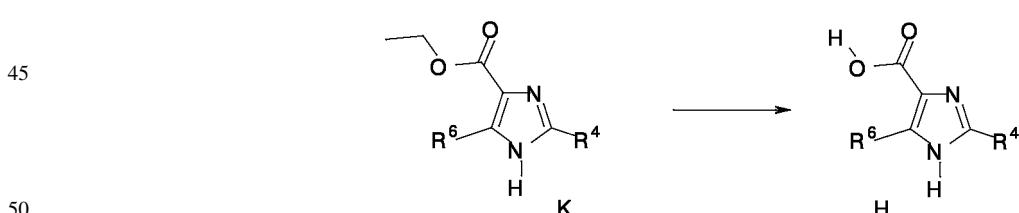
Esquema 5



Los compuestos de fórmula H se pueden obtener por hidrólisis de los compuestos de fórmula K por métodos conocidos en el campo (Esquema 6). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar (por ejemplo etanol) en presencia de una base (por ejemplo hidróxido sódico).

40

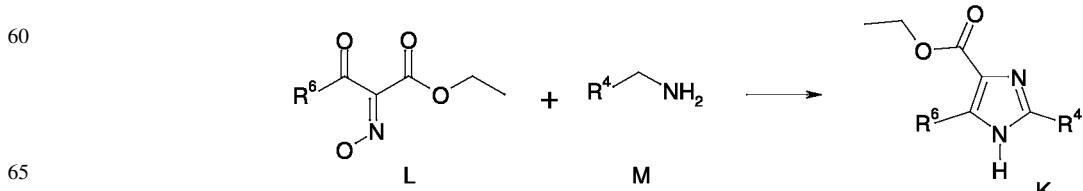
Esquema 6



Los imidazoles de fórmula K se pueden preparar por la reacción de los 2-oximinoacetatoacetatos de fórmula L con una amina apropiada de fórmula M por métodos conocidos en el campo (Esquema 7). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar (por ejemplo acetonitrilo) a temperatura elevada.

55

Esquema 7

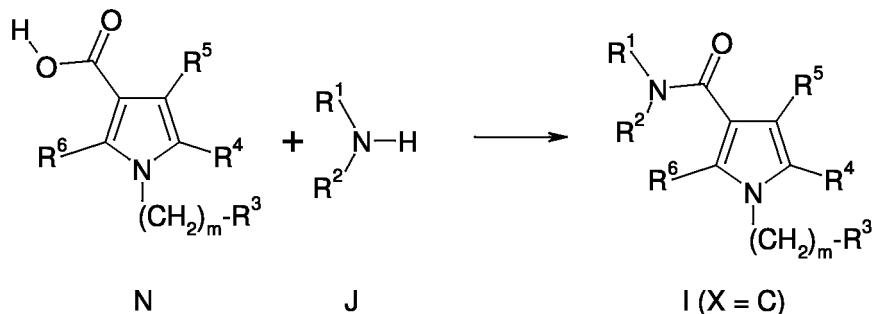


ES 2 334 565 T3

Los compuestos de fórmula G, J, L y M se conocen a partir de la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también sintetizar por métodos conocidos en el campo.

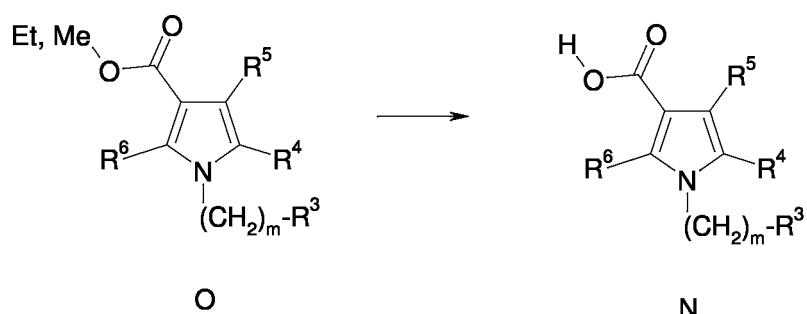
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en donde de R^1 a R^6 y m son tal como se han definido anteriormente y $X= C$, también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula N por acoplamiento con una amina apropiada de fórmula J por métodos conocidos en el campo (Esquema 8). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte apropiado (por ejemplo DMF, diclorometano, piridina o THF) en presencia de una base (por ejemplo una base de Hünigs) y un agente activante (por ejemplo TBTU= O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio-tetrafluoroborato) para proporcionar las correspondientes amidas de fórmula I

Esquema 8



Los compuestos de fórmula N se pueden obtener por hidrólisis de compuestos de fórmula O por métodos conocidos en el campo (Esquema 9). Por ejemplo, la reacción se puede realizar en un disolvente polar (por ejemplo etanol) en presencia de una base (por ejemplo hidróxido sódico).

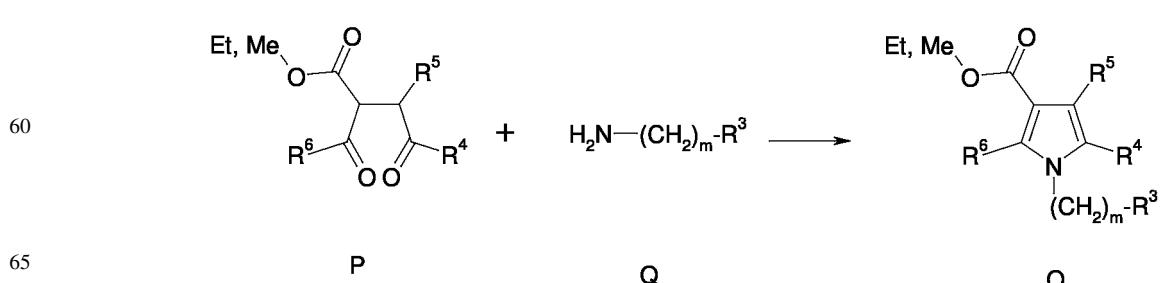
Esquema 9



Los compuestos de fórmula O se pueden preparar por métodos conocidos en el campo tal como se ejemplifican en el Ejemplo 10. Por ejemplos éstos se pueden preparar por condensación de las aminas o anilinas de fórmula Q con 1,4-dicetonas de fórmula P.

50 Las aminas o anilinas de fórmula Q son conocidas en la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también se pueden sintetizar por métodos conocidos en el campo.

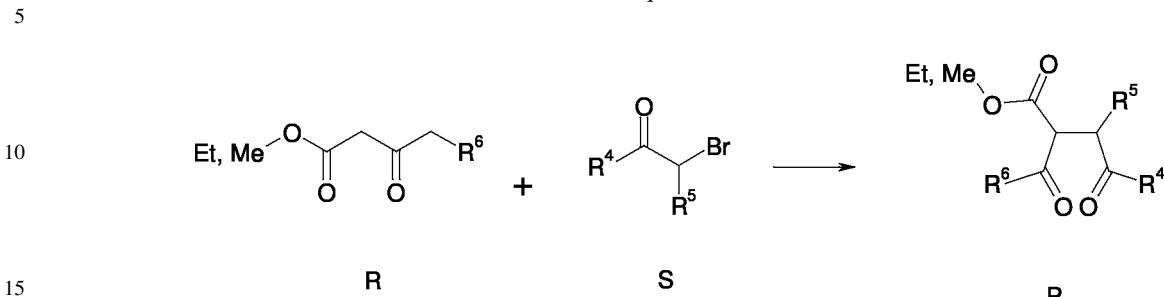
Esquema 10



ES 2 334 565 T3

Las dicetonas de fórmula P se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura. Por ejemplo, éstos se pueden producir por la reacción de los cetoésteres de fórmula R con bromocetonas de fórmula S (Esquema 11).

Esquema 11



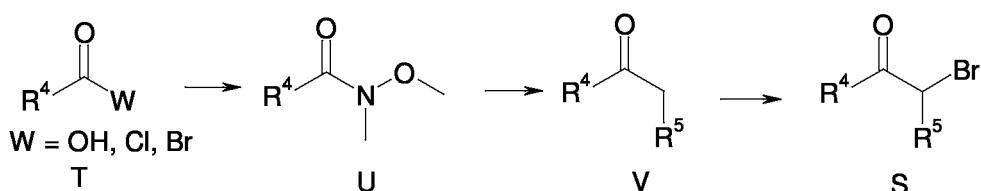
Los ceto-ésteres de fórmula R son tanto conocidos a partir de la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también sintetizar por métodos conocidos en el campo.

Las bromocetonas de fórmula S también son conocidas a partir de la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también se pueden sintetizar por métodos conocidos en el campo. Por ejemplo se pueden preparar a partir de las correspondientes cetonas de fórmula V por métodos de brotación usando por ejemplo bromo o CuBr₂.

Las cetonas de fórmula V son tanto conocidas a partir de la literatura o se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o también se pueden sintetizar por métodos conocidos en el campo. Por ejemplo las cetonas de fórmula V se pueden producir a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos o haluros de acilo de fórmula T en dos pasos vía la amida de Weinreb de la fórmula V.

Los ácidos carboxílicos de fórmula T son tanto conocidos en la literatura o se pueden obtener de proveedores comerciales o también se pueden sintetizar por métodos conocidos en el campo.

Esquema 12



La invención además se refiere a los compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente, cuando se elaboran de acuerdo a un procedimiento tal como se describe anteriormente.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden tener centros asimétricos y son por lo tanto capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. La invención se refiere así a compuestos en una forma isomérica sustancialmente pura en uno o más de los centros asimétricos así como a mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los mismos. Tales isómeros se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo usando intermediarios quirales, o mezclas se pueden resolver por métodos convencionales, por ejemplo, cromatografía (cromatografía con un eluyente o adsorbente quiral), o el uso de un agente disolvente.

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención se pueden derivar en sus grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volverse a convertir en el compuesto original *in vivo*.

Tal como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se define anteriormente y un vehículo y/o adyuvante comercialmente disponible.

Además, la invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente efectivas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

ES 2 334 565 T3

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores CB1, cuyo método comprende la administración de un compuesto tal como se define anteriormente a un ser humano o animal.

5 La invención además se refiere al uso de compuestos tal como se definen anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos tal como se definen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los 10 receptores CB1. Tales medicamentos comprenden un compuesto tal como se define anteriormente.

En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1” indica enfermedades que se pueden tratar y/o prevenir mediante la modulación de los receptores CB1. Tales enfermedades comprenden, pero no se limitan a, trastornos psicóticos, especialmente ansiedad, psicosis, esquizofrenia, depresión, abuso 15 de psicótropos, por ejemplo para el abuso y/o dependencia de sustancias, incluyendo dependencia del alcohol o dependencia de la nicotina, neuropatías, migraña, estrés, epilepsia, disquinesias, enfermedad de Parkinson, amnesia, trastornos cognitivos, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, trastornos alimentarios, obesidad, diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), trastornos gastrointestinales, vómitos, diarrea, trastornos urinarios, trastornos cardiovasculares, trastornos de infertilidad, inflamaciones, infecciones, cáncer, neuroinflamación, en particular 20 en la ateroesclerosis, o el síndrome Guillain-Barré, encefalitis viral, incidentes vasculares cerebrales y trauma craneal.

En un aspecto preferible, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores CB1” se refiere a trastornos alimentarios, obesidad, diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), neuroinflamación, diarrea, abuso y/o dependencia de una sustancia, incluyendo dependencia del alcohol y dependencia de la 25 nicotina. En un aspecto más preferido, dicho término asociado a trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), abuso y/o dependencia de una sustancia, incluyendo dependencia del alcohol o dependencia de la nicotina, con obesidad siendo especialmente preferida.

30 Es otro objeto preferido el proporcionar un método de tratamiento o prevención de diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID)) en un humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas, particularmente, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat. También 35 un objeto de la invención es el método tal como se describe anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un inhibidor de lipasas, particularmente la tetrahidrolipstatina.

Es otro objetivo preferido el proporcionar un método para el tratamiento o prevención de obesidad y trastornos 40 relacionados con la obesidad que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos alimentarios de modo que juntos sean un remedio efectivo. Otros fármacos apropiados incluyen pero no se limitan a agentes anoréxicos, inhibidores de las lipasas y inhibidores 45 selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriores pueden comprender la administración separada, secuencial o simultánea.

45 El inhibidor de lipasas preferido es tetrahidrolipstatina.

Los agentes anoréxicos adecuados en uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminorex, amfecloral, anfetamina, benzefetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clomionorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroamphetamine, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmethylamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metamfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina, y sales aceptablemente farmacéuticas de los mismos.

55 Los agentes anoréxicos preferidos son sibutramina y fentermina.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina apropiados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente 60 aceptables de los mismos.

La demostración de las actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención puede conseguirse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, y *in vivo* que son bien conocidos en el campo. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad tales como diabetes, 65 Síndrome X, o enfermedad ateroesclerótica y trastornos relacionados tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, se pueden usar los siguientes ensayos.

ES 2 334 565 T3

Método para Medir los Niveles de Glucosa en Sangre

A ratones db/db (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) se les toma sangre (tanto por una vena ocular o por una vena de la cola) y se agrupan de acuerdo con un promedio equivalente de niveles de glucosa en sangre. A 5 éstos se les puede administrar oralmente el compuesto a ensayar (por cebadura en un vehículo farmacéuticamente aceptable) una vez al día durante de 7 a 14 días. En este punto, a los animales se les toma sangre de nuevo por la vena ocular o la vena de la cola y se determinan los niveles de glucosa en sangre.

Método para Medir los Niveles de Triglicéridos

10 A los ratones hApoAl (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) se les toma sangre (tanto por una vena ocular o por la vena de la cola) y se agrupan de acuerdo con el promedio equivalente de los niveles de triglicéridos en suero. Se les administra oralmente el compuesto a ensayar (por cebadura en un vehículo farmacéuticamente aceptable) 15 una vez al día durante de 7 a 14 días. A los animales se les toma sangre de nuevo por la vena ocular o la vena de la cola, y se determinan los niveles de triglicéridos en suero.

Método para Medir los Niveles de HDL-Colesterol

20 Para determinar los niveles de HDL-colesterol en plasma, a los ratones hApoAl se les tomó sangre y se agruparon según el promedio de niveles equivalentes de HDL-colesterol en plasma. A los ratones se les administra oralmente una vez al día con vehículo o compuesto a ensayar durante 7 a 14 días, y entonces se tomó sangre el día siguiente. El plasma se analizó para ver el HDL-colesterol.

25 Además, para demostrar las actividades del SNC de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos *in vivo*.

Método para Ensayar la Memoria Espacial y el Aprendizaje de Tareas

30 El laberinto de agua de Morris se usa rutinariamente para evaluar la memoria espacial y el aprendizaje de tareas (Jaspers *et al.*, Neurosci. Lett. 117:149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11:47-60, 1984). En este ensayo, los animales se disponen en una piscina de agua que se divide en cuadrantes. Se esconde una plataforma en uno de los cuadrantes. El animal se dispone en la piscina de agua y se espera que localice la plataforma escondida en un tiempo pre-determinado. Tras varias pruebas de entrenamiento, el animal aprende la localización de la plataforma y escapa de la piscina. El animal tiene muchas oportunidades en esta tarea. La distancia total recorrida, el número de intentos 35 para localizar la plataforma, el tiempo que se tarda en encontrar la plataforma, y el camino de nado se registra para cada animal. La capacidad de aprendizaje del animal se mide por el tiempo o el número de intentos necesitados para encontrar la plataforma escondida. El déficit o la mejora de la memoria se determina por el número de intentos o el tiempo que tarda en encontrar la plataforma en un tiempo de espera pre-determinado tras la adquisición. El aprendizaje y la memoria se puede medir por el número de veces que el animal cruza el cuadrante donde la plataforma se localiza 40 durante la fase de adquisición.

Método para Ensayar la Dependencia del Fármaco

45 La auto-administración en animales es un pronosticador del abuso potencial de un compuesto en humanos. Las modificaciones de este procedimiento también se pueden usar para identificar compuestos que previenen o bloquean las propiedades de refuerzo de fármacos que tienen un abuso potencial. Un compuesto que acaba con la auto-administración de un fármaco puede prevenir el abuso del fármaco y su dependencia. (Ranaldi *et al.*, Psychofarmacol. 161:442-448, 2002; Campbell *et al.*, Exp. Clin. Psychofarmacol. 8:312-25, 2000). En un ensayo de auto-administración, los animales se pusieron en cámaras de acondicionamiento operante que contenían una palanca activa y una inactiva. Cada 50 respuesta a la palanca activa producía una infusión de tanto un compuesto del ensayo o de un fármaco conocido al ser auto-administrado. La presión sobre la palanca inactiva no tenía efecto, pero también se registró. Los animales entonces se entrenaron para auto-administrarse compuesto/fármaco durante un cierto período de tiempo teniendo acceso al fármaco durante cada sesión diaria. La iluminación de las luces de la cámara donde vivían señala el inicio de la sesión 55 y la disponibilidad del compuesto/fármaco. Cuando la sesión finaliza, la luz del habitáculo se apaga. Inicialmente, la infusión del fármaco sucede cada vez que se presiona la palanca activa. Una vez se estableció el comportamiento de presionar la palanca, el número de presiones para producir una infusión del fármaco aumentaron. Tras obtener la auto-administración estable de un compuesto/fármaco, el efecto de un segundo compuesto en el comportamiento reforzado por el fármaco se puede evaluar. La administración de este segundo compuesto antes de la sesión puede tanto potenciar, extinguir, o no producir cambios en el comportamiento de auto-administración.

60 Los siguientes ensayos se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

La afinidad de los compuestos de la invención para los receptores cannabinoides CB1 se determinó usando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK) en que el receptor del cannabis humano CB1 65 es temporalmente transfecido usando un sistema del Semliki Forest Virus en conjunción con [³H]-CP-55,940 como radioligando. Tras la incubación de una preparación de membrana celular preparada en fresco con el ligando [³H], con o sin adición de compuestos de la invención, la separación del ligando unido y libre se realizó por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se midió mediante un contador de centelleo líquido.

ES 2 334 565 T3

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB2 se determinó usando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK) en que el receptor humano del cannabis CB2 se transfecta temporalmente usando el sistema Semliki Forest virus en conjunción con [3H]-CP-55,940 como radio-ligando. Tras la incubación de una preparación de membrana celular preparada en fresco con el ligando [3H], con o sin adición de compuestos de la invención, la separación del ligando unido de los ligando unido y libre se realizó por filtración a través de filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se midió por un contador de centelleo líquido.

La actividad antagonista CB1 cannabinoide de los compuestos de la invención se determinó mediante estudios funcionales usando células CHO en que los receptores cannabinoides humanos CB1 se expresan establemente (ver M. Rinaldi-Carmona *et. al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278 (1996) 871). La expresión estable del receptor cannabinoide humano en sistemas celulares se describió primero en *Nature* 1990, 346, 561-564 (CB1) y *Nature* 1993, 365, 61-65 (CB2) respectivamente. La adenil ciclase se estimuló usando forskolina y se midió cuantificando la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de los receptores CB1 mediante agonistas del receptor CB1 (por ejemplo CP-55,940 o (R)-WIN-55212-2) puede atenuar la acumulación de cAMP inducida por forskolina de un modo dependiente de la concentración. Esta respuesta mediada por el receptor CB1 se puede antagonizar mediante antagonistas del receptor CB1 tal como los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) muestran una excelente afinidad por el receptor CB1, determinada con las condiciones experimentales descritas en Devane *et. al.* *Mol. Pharmacol.* 34 (1988) 605-613. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas y selectivos para el receptor CB1 con afinidades por debajo de $IC_{50}= 2 \mu M$, preferiblemente 1 nM a 100 nM. Estos exhiben al menos una selectividad de 10 veces más contra el receptor CB2.

25

30

35

40

45

50

55

60

Compuesto del Ejemplo	$IC_{50} [\mu M]$
19	< 2
21	< 2
41	< 2
52	< 2
54	< 2
89	< 2
91	< 2
194	< 2
264	< 2
282	< 2
283	< 2
286	< 2
290	< 2
294	< 2
301	< 2

Efecto del antagonista/agonista inverso del receptor CB1 en la hipotermia inducida por CP 55.940 en ratones NMRI

Animales

65

Ratones NMRI machos se usaron en este estudio y se obtuvieron de Research Consulting Company Ltd (RCC) de Füllinsdorf (Suiza). Los ratones, se usaron en este estudio con un peso de 30-31g. La temperatura ambiente era aproximadamente de 20-21°C y la humedad relativa 55-65%. Se mantuvo un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad

ES 2 334 565 T3

en los habitáculos realizando todos los ensayos durante la fase luminosa. El acceso a agua del grifo y comida fue *ad libitum*.

Método

5 Todas las mediciones se realizaron a las 12:00 am y las 5:00 pm. Los ratones se llevaron a este ambiente y se habituaron durante al menos dos horas antes del inicio del experimento. Siempre tienen acceso libre a agua y alimentos. Para cada dosis, se usaron 8 ratones. Las mediciones de la temperatura corporal rectal se registraron mediante una sonda rectal (RET2 de Fisitemp) y un termómetro digital (Digi-sense nº8528-20 de Cole Parmer, Chicago USA). La sonda se inserta alrededor de 3,5 cm en cada ratón.

10 La temperatura corporal se tomó 15 min antes de la administración de vehículo o antagonista/agonista inverso del receptor CB1. 30 o 90 min tras la administración i.p. o p.o. de este compuesto, respectivamente, la temperatura corporal rectal se registró con el fin de evaluar cualquier influencia del compuesto por si mismo. El agonista del receptor CB, CP 55,940 (0,3 mg/kg) se administró inmediatamente de forma intravenosa, entonces 20 min tras la administración i.v. de CP 55940, se midió de nuevo la temperatura corporal.

15 *La actividad in vivo de los compuestos de fórmula (1) se evaluó para ver su capacidad de regular el comportamiento alimentario registrando el consumo de alimentos en animales privados de alimentos.*

20 Las ratas se entrenaron para tener acceso a la comida durante 2h por día y fueron privados de comida durante 22h. Cuando se entrenaron bajo esta norma, la cantidad de comida tomada cada día durante esas 2h de sesión de ingesta de comida fue consistente día tras día.

25 Para ensayar la capacidad de los compuestos de fórmula (1) de disminuir la ingesta de comida, se usaron 8 animales en un estudio cruzado. Las ratas se alojaron en cajas de Plexiglas con una rejilla en el suelo y se puso un papel debajo de la jaula para recoger cualquier derramamiento. Un dispensador de comida (comedero) se llenó con una cantidad pre-pesada de comida que se les presentó a éstas durante 2h. Al finalizar la sesión de ingesta de comida, las ratas se devolvieron a su habitáculo. Cada rata se pesó antes del inicio del experimento y la cantidad de comida consumida durante esta sesión de ingesta de comida de 2h se registró. Entonces varias dosis del compuesto a ensayar o vehículo se administraron oralmente 60 min antes de la sesión de 2h de ingesta de alimentos. Se incluyó un control positivo Rimonabant (SR141716) en el experimento. Se usó un análisis Anova con mediciones repetidas seguido de un ensayo posthoc de Student Neumann-Keuls. *P<0,05 comparado con las ratas tratadas con suero fisiológico.

30 35 Además la utilidad de los compuestos de fórmula (1) en enfermedades o trastornos se puede demostrar en modelos animales de enfermedades que se han publicado en la literatura. Los siguientes son ejemplos de tales modelos animales de enfermedades: a) reducción de la ingesta de comida dulce en monos tití (Behavioural Pharm, 1998, 9,179-181); b) reducción de la ingesta de sacarosa y etanol en ratones (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); c) aumento en la actividad motora y acondicionamiento del lugar en las ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); d) actividad en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); e) reducción en la auto-administración de opiáceos en ratones (Sci. 1999, 283, 401-404).

40 45 Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. La administración oral es la preferida.

50 55 La producción de preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de un modo que sea familiar para cualquier persona entendida en el campo llevando los compuestos descritos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con otros materiales adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

60 Los materiales vehículos adecuados no son sólo materiales vehículo inorgánicos, sino también materiales vehículo orgánicos. Así, por ejemplo, se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden usar como materiales vehículo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Materiales vehículo adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo se puede dar el caso, no obstante, que ningún tipo de vehículo sea necesario en el caso de cápsulas de gelatina blandas). Los materiales vehículo adecuados para la producción de soluciones y jarabes, son por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales vehículos adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Materiales vehículo adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales vehículo adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polielenglicos y derivados de celulosa.

Estabilizantes usuales, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

5 La dosis de los compuestos de fórmula (I) pueden variar ampliamente en amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. Para los pacientes adultos una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000 mg, especialmente alrededor de 1 a 100 mg, entran en consideración. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinética preciso el compuesto se puede administrar en una o varias unidades 10 de dosis diarias, por ejemplo en de 1 a 3 unidades de dosis diarias.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

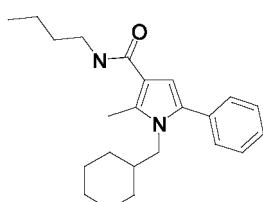
15 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Éstos, no obstante, no intentan limitar su alcance de ningún modo.

Ejemplos

20 MS= espectroscopia de masas; ISP= espray iónico (ión positivo), corresponde a ESI (electroespray, ión positivo); pf= punto de fusión; TBTU= O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio-tetrafluoroborato; DMF= dimetilformamida.

25 Ejemplo 1

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-fenil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



30

35

A una solución de 4,2 g de diceteno en diclorometano (70 ml) enfriado a 0°C se añadió durante 1 hora una solución de 3,7 g de butilamina en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C y entonces se dejó agitar en temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se particionó en partes que fueron usadas directamente en el próximo paso.

40

A 2,0 g del material anterior bruto en 55 ml de dimetilformamida se añadió 1,65 ml de ciclohexilmethylamina juntamente con 1,4 ml de ortoformiato de trimetilo y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente.

45

50

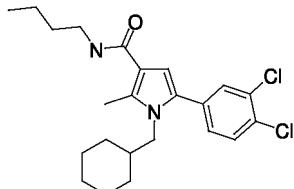
3,4 ml de la solución previa fueron entonces transferidos a otro recipiente de reacción y 120 mg de 2-bromo-fenil-etacona se añadieron juntamente con 0,092 ml de 2,6-lutidina y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna (50 g de SiO₂, n-Heptano - Acetato de etilo 0-80%) proporcionando 112 mg del compuesto del título en forma de una goma de color marrón claro, MS (ISP) 353,4 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 2-48 se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo 1, usando las conclusiones indicadas.

Ejemplo 2

55

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



60

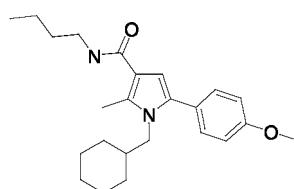
65

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R¹R²NH, aminoetilciclohexano como R³-(CH₂)_m-NH₂ y 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona, MS (ISP) 421,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

5 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10



15 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-acetofenona, MS (ISP) 383,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 4

20 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

25



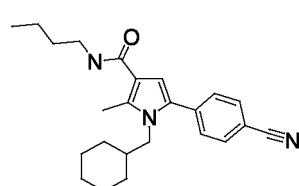
30

35 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona, MS (ISP) 383,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 5

40 *Butilamida del ácido 5-(4-ciano-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

45



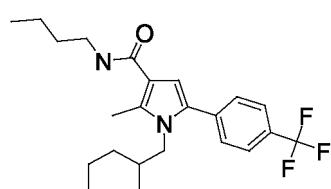
50

55 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-cianoacetofenona, MS (ISP) 378,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 6

60 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

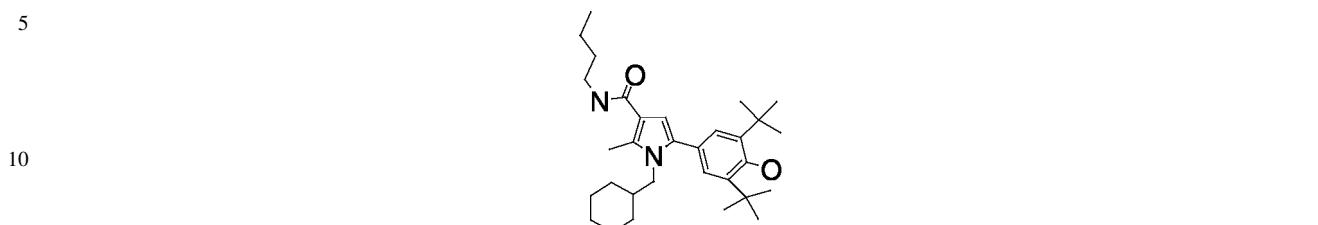
65



65 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-(trifluorometil)acetofenona, MS (ISP) 421,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 7

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



15 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona.

Ejemplo 8

20 *Butilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-cloroacetofenona, MS (ISP) 387,3 ($M+H$)⁺.

35

Ejemplo 9

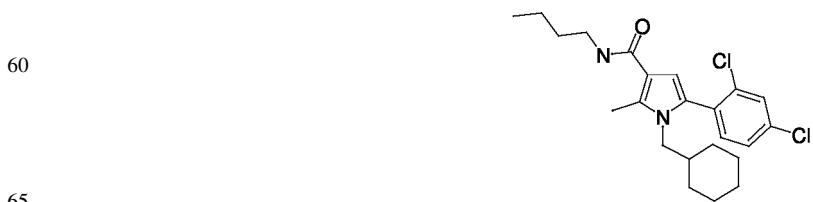
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico



50 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-metilacetofenona, MS (ISP) 367,3 ($M+H$)⁺.

55 Ejemplo 10

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona, MS (ISP) 421,2 ($M+H$)⁺.

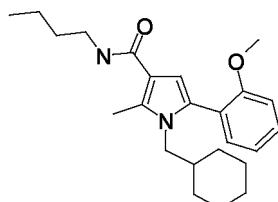
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 11

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2'-metoxiacetofenona, MS (ISP) 383,3 ($M+H$)⁺.

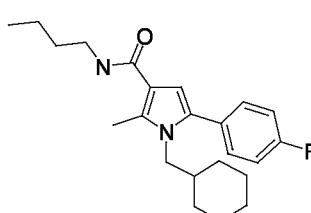
Ejemplo 12

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

20

25

30



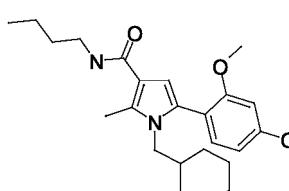
35 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona, MS (ISP) 371,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 13

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40

45



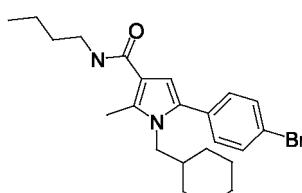
50 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 413,4 ($M+H$)⁺.

55

Ejemplo 14

Butilamida del ácido 5-(4-Bromo-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

60



65

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-bromoacetofenona, MS (ISP) 433,3 ($M+H$)⁺.

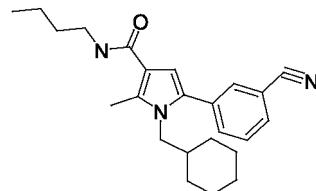
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 15

Butilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3'-cianoacetofenona, MS (ISP) 378,4 ($M+H$)⁺.

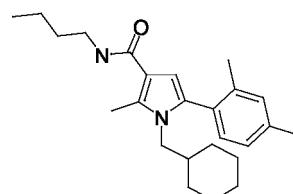
20

Ejemplo 16

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30



35

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',4'-dimetilacetofenona, MS (ISP) 381,4 ($M+H$)⁺.

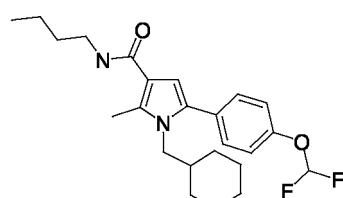
40

Ejemplo 17

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-difluorometoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45

50



55

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-(difluorometoxi)acetofenona, MS (ISP) 419,3 ($M+H$)⁺.

60

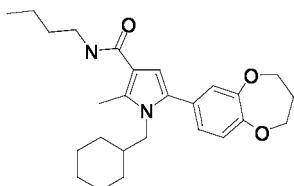
65

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 18

5 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10

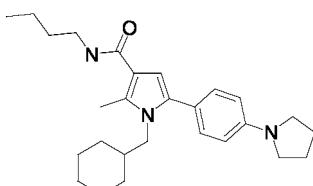


15 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)etan-1-ona, MS (ISP) 425,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 19

20 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

25



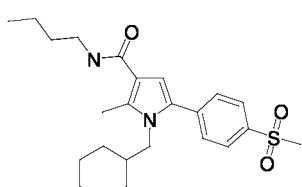
30

35 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y alfa-bromo-4-(1-pirrolodino)acetofenona, MS (ISP) 422,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 20

40 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-metansulfonil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

45



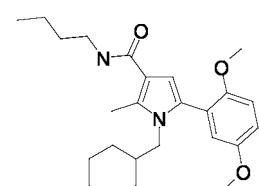
50

55 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-metilsulfonilacetofenona, MS (ISP) 431,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 21

60 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

65



65 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 413,4 ($M+H^+$).

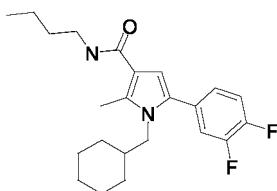
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 22

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15

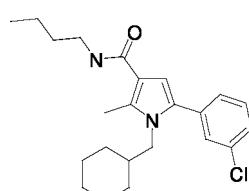
El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona, MS (ISP) 389,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 23

Butilamida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30



35

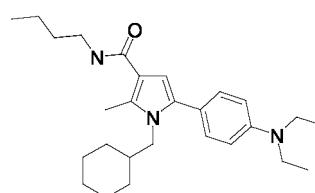
El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3'-cloroacetofenona, MS (ISP) 387,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 24

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-dietilamino-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45

50



55

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-(diethylamino)acetofenona, MS (ISP) 424,4 ($M+H$)⁺.

60

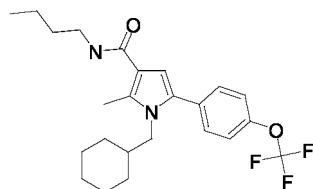
65

Ejemplo 25

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-(trifluorometoxi)acetofenona, MS (ISP) 437,3 ($M+H^+$).

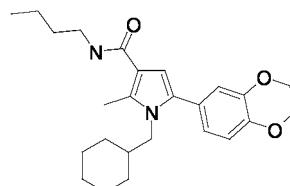
Ejemplo 26

20

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30



35 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etan-1-ona, MS (ISP) 411,3 ($M+H^+$).

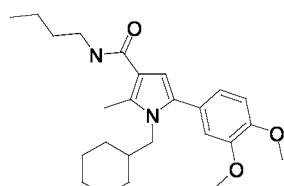
35

Ejemplo 27

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40

45



50 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3',4'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 413,4 ($M+H^+$).

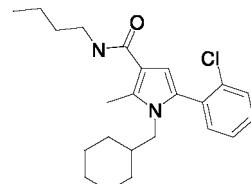
Ejemplo 28

55

Butilamida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

60

65



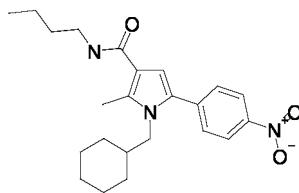
65 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2'-cloroacetofenona, MS (ISP) 387,3 ($M+H^+$).

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 29

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

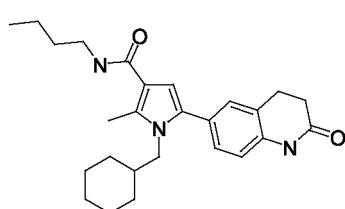
15

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-4'-nitroacetofenona, MS (ISP) 398,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 30

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

25



30

35

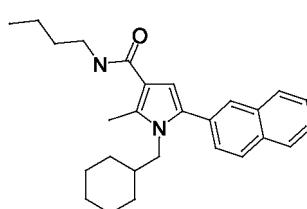
El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 6-(2-bromo-acetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, MS (ISP) 422,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 31

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-naftalen-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

45

50



55

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y bromometil-2-naftilcetona, MS (ISP) 403,4 ($M+H$)⁺.

60

65

ES 2 334 565 T3

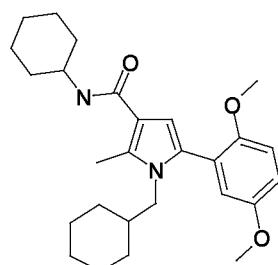
Ejemplo 32

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



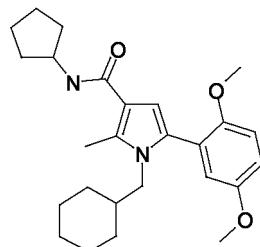
20 El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclohexilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 439,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 33

25 *Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40 El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclopentilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 425,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 34

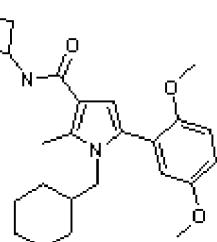
45 *Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

50

55

60

65 El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclobutilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 411,3 ($M+H$)⁺.



ES 2 334 565 T3

Ejemplo 35

Ciclopropilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclopropliamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 397,3 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 36

Butilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30

35

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-difluoroacetofenona, MS (ISP) 389,3 ($M+H$)⁺.

40

Ejemplo 37

Butilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45

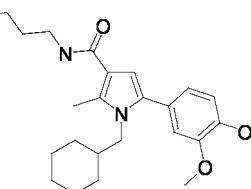
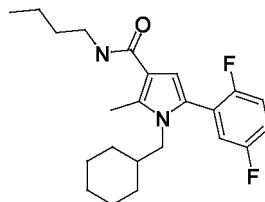
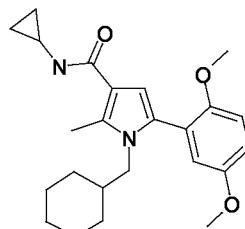
50

55

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3'-metoxi-4'-hidroxiacetofenona MS (ISP) 399,4 ($M+H$).

60

65

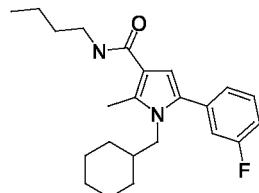


ES 2 334 565 T3

5 Ejemplo 38

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

10



15

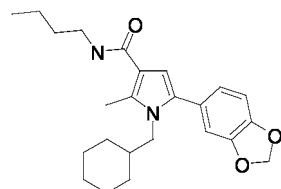
El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3'-fluoroacetofenona, MS (ISP) 371,3 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 39

Butilamida del ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25



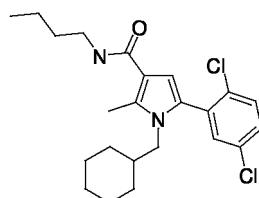
35

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-(1,3-bentodioxol-5-il)-2-bromoetan-1-ona, MS (ISP) 397,3 ($M+H$)⁺.

40 Ejemplo 40

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45



50

55 El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dicloroacetofenona MS (ISP) 421,2 ($M+H$)⁺.

60

65

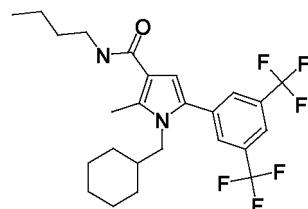
Ejemplo 41

Butilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3',5'-di(trifluorometil)acetofenona MS (ISP) 489,3 ($M+H$)⁺.

20

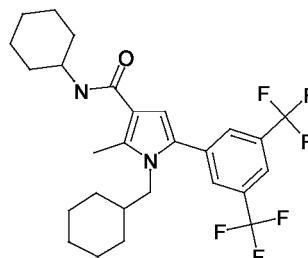
Ejemplo 42

Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30

35



El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclohexilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3',5'-di(trifluorometil)acetofenona, MS (ISP) 515,3 ($M+H$)⁺.

40

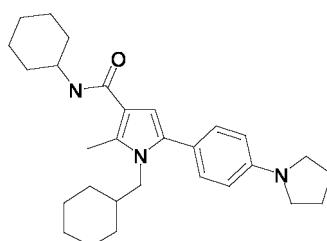
Ejemplo 43

45

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55



60

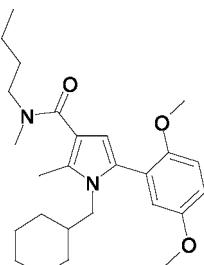
El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclohexilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y, MS (ISP) 448,4 ($M+H$)⁺.

65

Ejemplo 44

Butil-metil-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

15

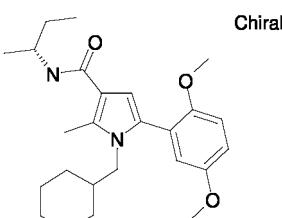
20 El compuesto del título se obtuvo utilizando N-metilbutilamina como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 427,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 45

25 *Sec-butilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

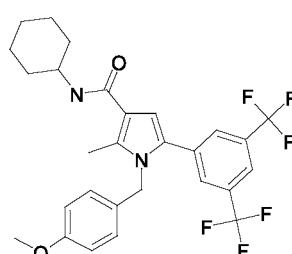
45 El compuesto del título se obtuvo utilizando (R)-(-)-2-Aminobutano como R^1R^2NH , aminoetilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 413,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 46

50 *Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65 El compuesto del título se obtuvo utilizando ciclohexilamina como R^1R^2NH , 4-metoxibencilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-3',5'-di(trifluorometil)-acetofenona, MS (ISP) 539,5 ($M+H$)⁺.

65

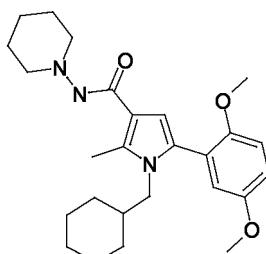
Ejemplo 47

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



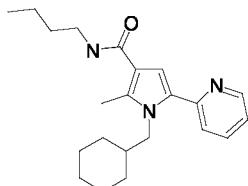
20

Ejemplo 48

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30



35

35

El compuesto del título se obtuvo utilizando butilamina como R^1R^2NH , aminometilciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona, MS (ISP) 440,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 49

40

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Preparación del 2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

45

45

A una solución de 8,5 g de 2-oximinoacetato de etilo en acetonitrilo (100 ml) se añadió 7,5 ml de 2-clorobencilamina. La mezcla de reacción se puso a refljo durante 4 horas bajo atmósfera de argón. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo templado durante 10 minutos. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente el sólido se filtró y secó al vacío proporcionando 11,3 g de un polvo blanco, MS (ISP) 265,1 ($M+H$)⁺.

50

Preparación del ácido 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55

55

A 11,2 g de 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamato de etilo en 150 ml de etanol se añadió 80 ml de una solución NaOH 2N y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 17 horas. Tras ese tiempo se eliminó el etanol al vacío y la solución acuosa restante se trató con una solución HCl 2N hasta obtener pH=3. El precipitado se filtró y secó bajo un gran vacío para proporcionar 9,0 g de un polvo amarillo pálido.

60

Preparación de la piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

65

65

A 1 g de ácido 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico en 10 ml de DMF se añadió 1,36 g de TBTU y 3,6 ml de base de Hünig y la mezcla de reacción se agitó durante 1 minuto. Entonces se añadieron 0,46 ml de 1-aminopiperidina y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío proporcionando un aceite que cristalizó al reposar. El residuo se trituró con heptano, el sólido se filtró y se secó proporcionando 1,12 g del compuesto del título, MS (ISP) 319,0 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

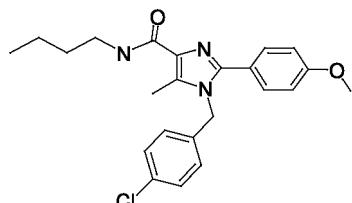
Preparación de la butilamida del ácido 1-ciclohexil-metil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

A una suspensión de 90 mg de piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico en 4 ml de acetonitrilo se añadió 35 mg de terc-butilato de potasio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Despues de este tiempo, se añadieron 0,04 ml de (bromometil)ciclohexano y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 28 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, Heptano/EtOAC: 1/1) para dar 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, MS (ISP) 415,3 (M+H)⁺.

10 Los Ejemplos 50-66 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 49, usando las conclusiones indicadas.

Ejemplo 50

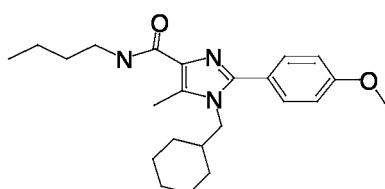
15 *Butilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*



30 El compuesto del título se obtuvo utilizando 4-metoxi bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, butilamina como R¹R²NH y cloruro de 4-clorobencilo como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

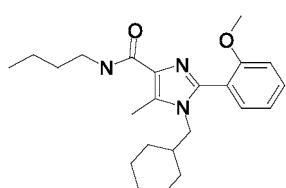
35 *Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*



50 El compuesto del título se obtuvo utilizando 4-metoxi bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, butilamina como R¹R²NH y (bromometil)ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 384,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

55 *Butilamida del ácido 1-Ciclohexilmethyl-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*



65 El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, butilamina como R¹R²NH y (bromometil)ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 384,3 (M+H)⁺.

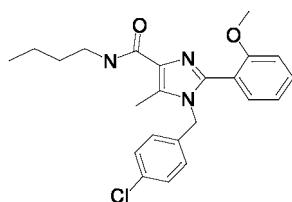
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 53

Butilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y Cloruro de 4-clorobencilo como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 412,3 ($M\text{+H}^+$).

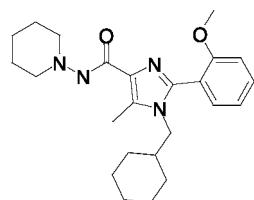
20

Ejemplo 54

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30



35

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 411,4 ($M\text{+H}^+$).

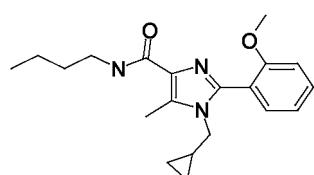
40

Ejemplo 55

Butilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

45

50



55

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y ciclopropano de bromometil como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 342,2 ($M\text{+H}^+$).

60

65

ES 2 334 565 T3

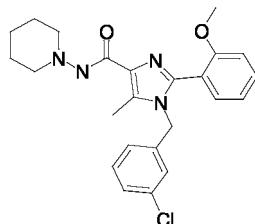
Ejemplo 56

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y 3-clorobencilcloruro como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 439,2 ($M+H$)⁺.

20

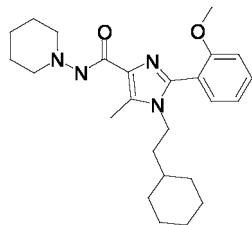
Ejemplo 57

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35



El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 425,3 ($M+H$)⁺.

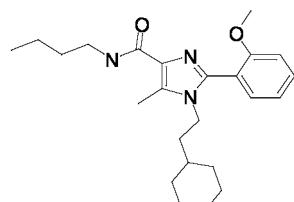
40

Ejemplo 58

Butilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55



El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 398,3 ($M+H$)⁺.

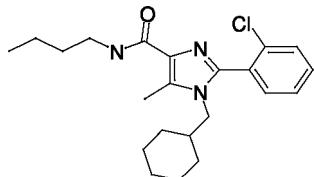
65

Ejemplo 59

Butilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



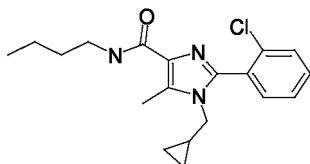
15 El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 388,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 60

20 Butilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-ciclopropilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

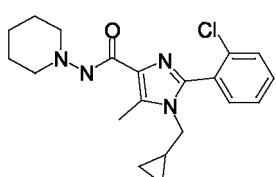


35 Ejemplo 61

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-ciclopropilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

40

45



50 El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y bromometil ciclopropano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 373,2 ($M+H$)⁺.

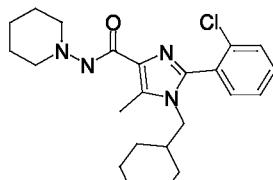
55

Ejemplo 62

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55

60



65 El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 415,3 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 63

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoetyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 429,4 ($M\text{+H}^+$).

20

Ejemplo 64

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y 2-clorobencilbromuro como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 443,3 ($M\text{+H}^+$).

40

Ejemplo 65

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-bencil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

45

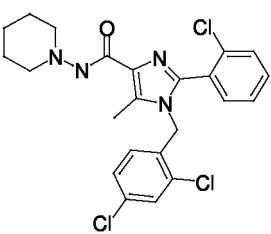
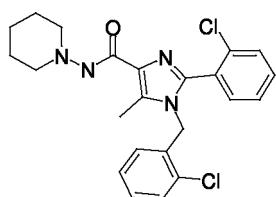
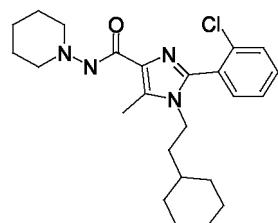
50

55

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y 2,4-diclorobencilcloruro como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 477,2 ($M\text{+H}^+$).

60

65

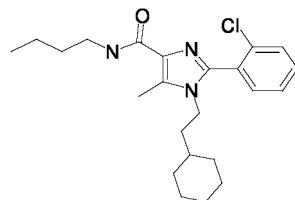


Ejemplo 66

Butilamida del ácido 2-(2-cloro-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se obtuvo utilizando 2-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoetyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 402,4 ($M\text{+H}^+$).

20

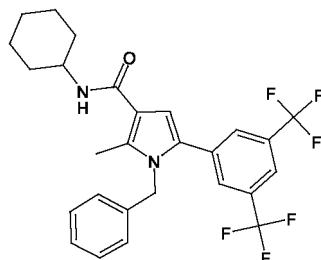
Ejemplo 67

Ciclohexilamida del ácido 1-bencil-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30

35



40

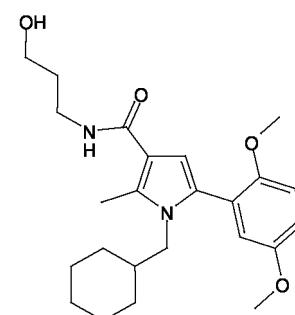
El compuesto del título se sintetizó en analogía al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, bencilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona, MS (ISP) 509,4 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 68

45 *(3-hidroxi-propil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

50

55



60

Preparación de 2-[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-oxo-etyl]-3-oxo-butirato de metilo

A una solución de 3 g del 3-oxo-butirato de metilo en THF (60 ml) y 5,2 ml de una solución metóxido sódico (5,4 M en metanol) se añadió durante 15 minutos una solución de 7 g de 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tiempo durante el cual sucedió una precipitación. La mezcla de reacción se diluyó después en dietiléter y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró con isopropil éter y se filtró para dar 6,3 g del compuesto del título. MS (ISP) 295,1 ($M\text{+H}^+$).

ES 2 334 565 T3

Preparación del 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2 g de 2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etyl]-3-oxo-butirato de metilo en metanol se añadieron 0,88 ml de ciclohexanometilamina y 40 mg de ácido p-tolueno sulfónico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo 5 durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de concentrar al vacío y purificar mediante una cromatografía en columna para dar 2,3 g de compuesto del título; MS (ISP) 372,2 (M+H)⁺.

Preparación de ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

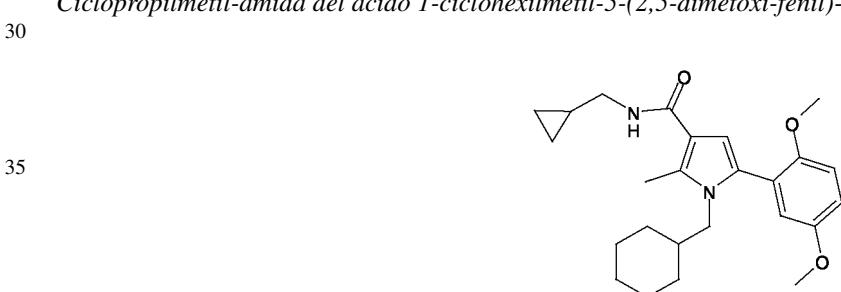
10 A una solución de 2,3 g de 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en dioxano (50 ml) y agua (50 ml) se añadieron 18,8 ml de una solución de hidróxido sódico 1N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ser neutralizada con 18,8 ml de una solución 1N de ácido clorhídrico. El dioxano se destiló y el 15 precipitado después se filtró y lavó con agua para dar 2,1 g del compuesto del título; MS (ISP) 356,3 (M-H).

Preparación de la (3-hidroxi-propil)amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

20 La reacción de acoplamiento entre el ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y el 3-amino-propan-1-ol fue similar a la reacción ejemplificada en la síntesis del Ejemplo 49 para dar la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico; MS (ISP) 415,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

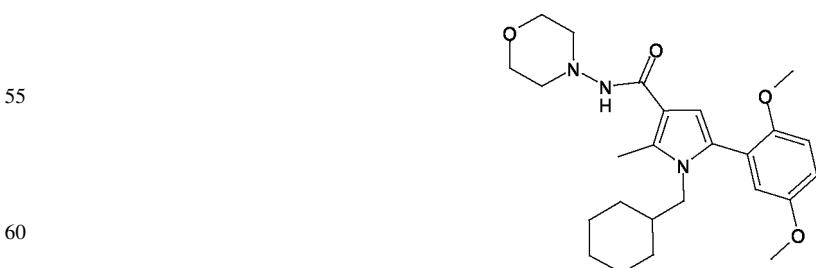
Ciclopropilmethyl-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



50 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexyl-metilamina como R³-(CH₂)_m-NH₂ y *c*-ciclopropil-metilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 411,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexyl-metilamina como R³-(CH₂)_m-NH₂ y morfolin-4-ilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 442,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y furan-2-il-metilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 437,4 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 72

25

(3-Metil-tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-Bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y C-(3-Metil-tiofen-2-il)-metilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 467,3 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 73

50

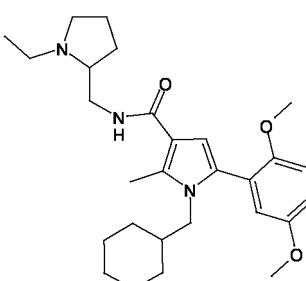
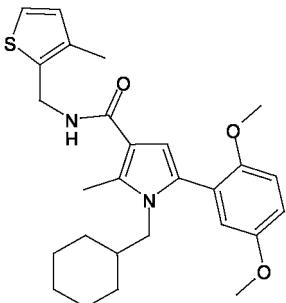
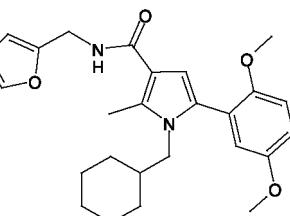
(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60

65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y C-(1-ethyl-pirrolidin-2-il)-metilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 468,2 (M+H)⁺.



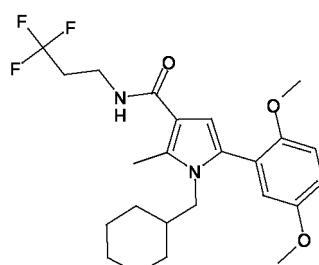
Ejemplo 74

(3,3,3-Trifluoro-propil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, c-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 3,3,3-trifluoro-propilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 453,1 ($M\text{+H}^+$).

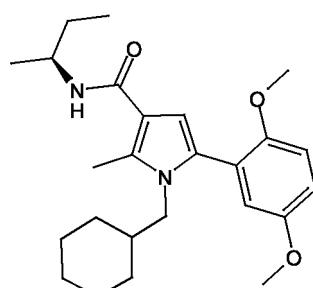
25 Ejemplo 75

Sec-butilamida del ácido (*S*)-1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



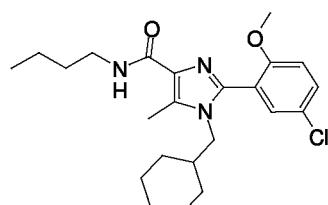
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, c-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y (*S*)-sec-butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 413,3 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 76

50 Butilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-5-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 418,2 ($M\text{+H}^+$).

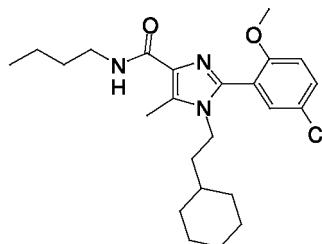
Ejemplo 77

Butilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-5-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 432,3 ($M\text{+H}^+$).

20

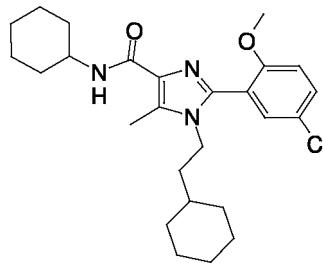
Ejemplo 78

Ciclohexilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-5-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 472,3 ($M\text{+H}^+$).

45

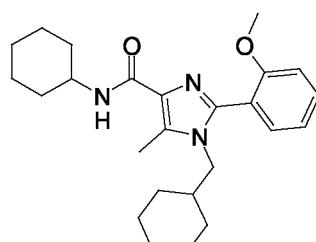
Ejemplo 79

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-5-cloro bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 410,5 ($M\text{+H}^+$).

ES 2 334 565 T3

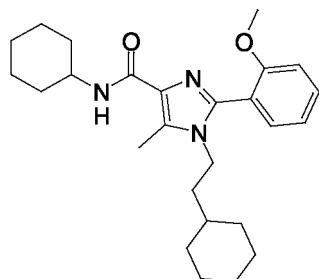
Ejemplo 80

Ciclohexilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoetyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 424,5 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 81

25 *Ciclohexilamida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y 4-metoxi-bencilcloruro de como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 434,5 ($M\text{+H}^+$).

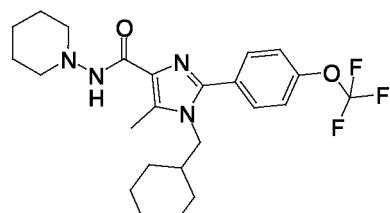
Ejemplo 82

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 465,4 ($M\text{+H}^+$).

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 83

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoetyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 479,5 ($M\text{+H}^+$).

20

Ejemplo 84

Ciclohexilamida del ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35

40

Ejemplo 85

45

Ciclohexilamida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

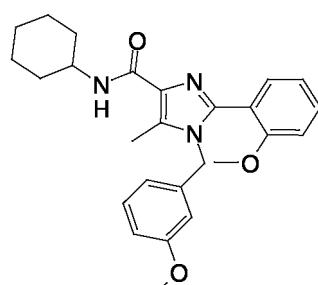
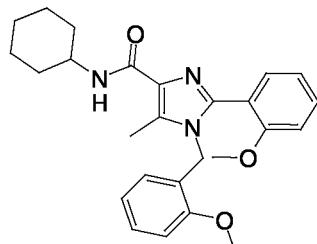
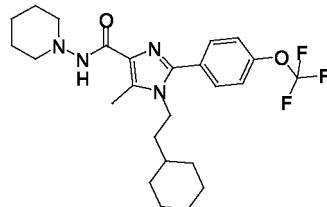
50

55

60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y 3-metoxi-bencilcloruro como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 434,4 ($M\text{+H}^+$).

65

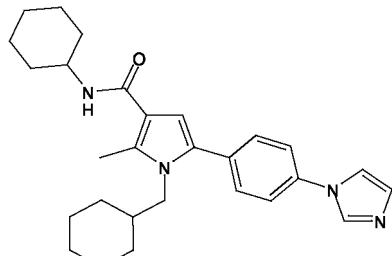


ES 2 334 565 T3

Ejemplo 86

Ciclohexilamina del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-imidazol-1-il-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

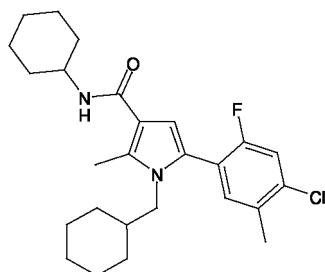
15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-etanona [110668-69-4], MS (ISP) 445,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 87

25 *Ciclohexilamina del ácido 5-(4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30



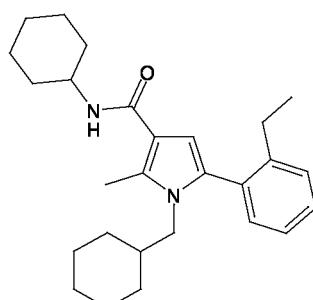
35

40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(5-chloro-2-fluoro-4-methyl-phenyl)-etanona [338982-26-6], MS (ISP) 445,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 88

Ciclohexilamina del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2-ethyl-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50



55

60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2-ethyl-phenyl)-etanona (disponible a partir de 1-(2-ethyl-phenyl)-etanona [2142-64-5] siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et. Al*, *J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1577-1586); MS (ISP) 407,4 ($M+H$)⁺.

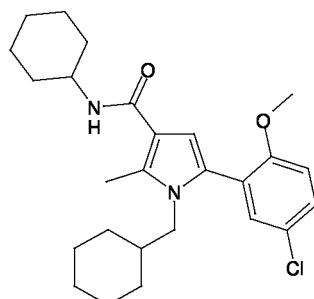
Ejemplo 89

Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



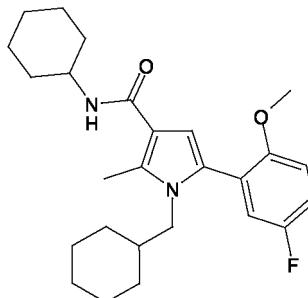
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclo-hexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-Bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona, MS (ISP) 443,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 90

25 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-Bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona, MS (ISP) 427,2 ($M+H$)⁺.

45

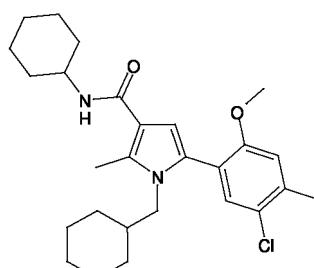
Ejemplo 91

Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-etanona (disponible a partir de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-etanona [28478-40-2] siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et al*, *J. Med. Chem.*, 29, 1986, 1577-1586);, MS (ISP) 457,3 ($M+H$)⁺.

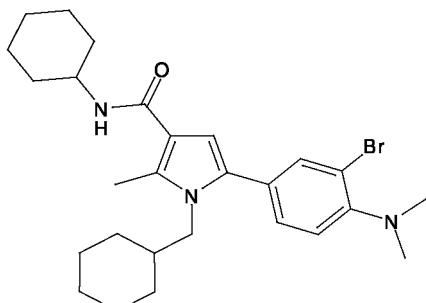
Ejemplo 92

Ciclohexilamida del ácido 5-(3-bromo-4-dimetilamino-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3-bromo-4-dimetilamino-fenil)-etanona (disponible a partir de 1-(3-bromo-4-dimetilamino-fenil)-etanona [142500-11-6] siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et. Al, J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1577-1586); MS (ISP) 500,3 ($M+H$)⁺.

25

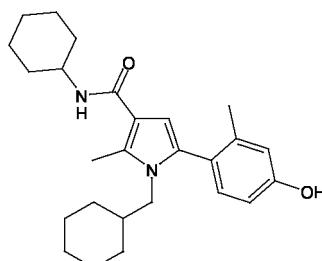
Ejemplo 93

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



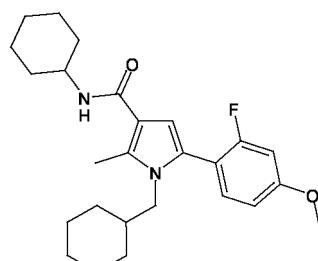
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-etanona [41877-16-1], MS (ISP) 409,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 94

50 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-Bromo-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etanona [157014-35-2], MS (ISP) 427,5 ($M+H$)⁺.

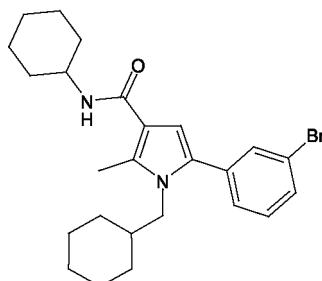
Ejemplo 95

*Ciclohexilamida del ácido 5-(3-bromo-fenil)-1-ciclohexil-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3-bromo-fenil)-etanona, MS (ISP) 457,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 96

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-propil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-hexanoato de etilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 468,4 ($M+H$)⁺.

45

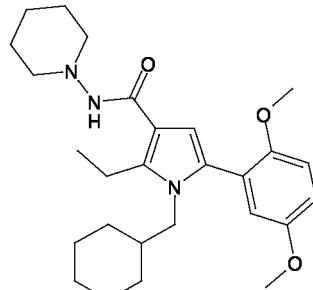
Ejemplo 97

*Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-ethyl-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

50

55

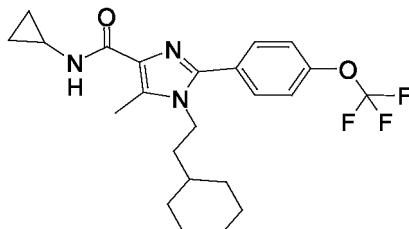
60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-pentanoato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 454,6 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 98

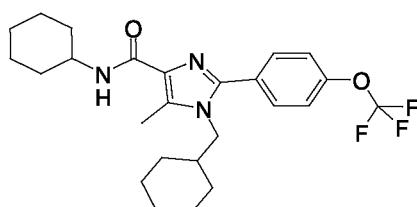
5 *Ciclopropilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico*



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina co-
 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

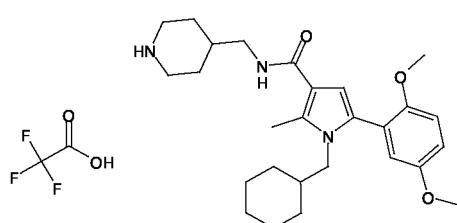
25 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico*



40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina co-
 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

45 *(Piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, sal del
 ácido trifluoro-acético*



60 *Preparación de 4-({[1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

65 4-({[1-Ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de
 fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxy-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como
 R³-(CH₂)_m-NH₂ y 4-aminometil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como R¹R²NH, MS (ISP) 554,5 (M+H)⁺.

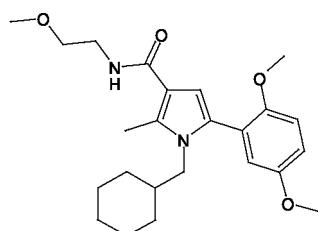
Preparación de (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoro-acético

5 A 147 mg de 4-({[1-Ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título; MS (ISP) 454,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 101

(2-Metoxi-etyl)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

15



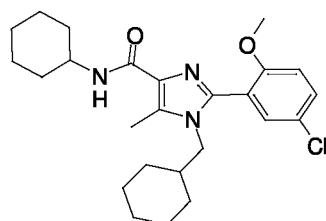
20

25 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R³-(CH₂)_m-NH₂ y 2-metoxi-etylamina como R¹R²NH, MS (ISP) 415,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 102

Ciclohexilamina del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

35



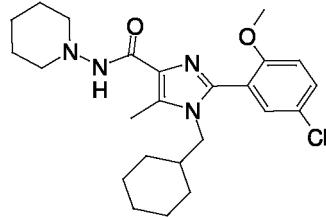
40

45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, ciclohexilamina como R¹R²NH y (bromometil)-ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 445,5 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 103

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55



60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, 2-aminopiperidina como R¹R²NH y (bromometil)-ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 445,3 (M+H)⁺.

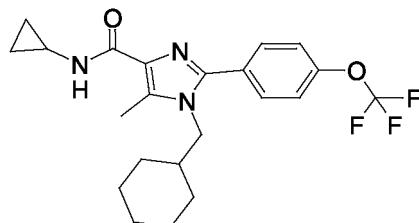
Ejemplo 104

20 *Ciclopropilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico*

5

10

15



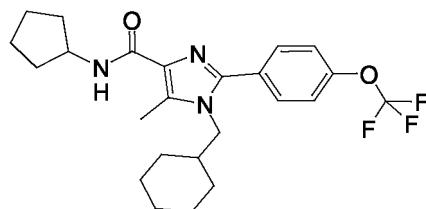
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopropilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 422,2 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 105

25 *Ciclopentilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35



40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopentilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 450,2 ($M\text{+H}^+$).

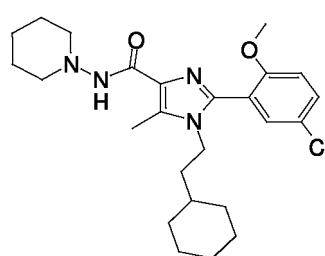
Ejemplo 106

45 *Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 459,3 ($M\text{+H}^+$).

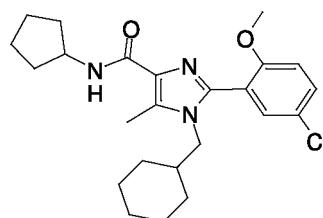
Ejemplo 107

Ciclopentilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



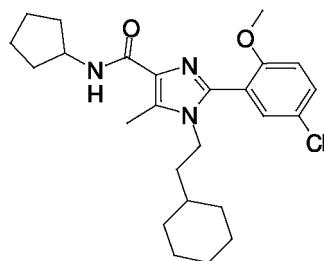
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopentilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclo-hexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 430,2 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 108

25 Ciclopentilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclohexil-ethyl)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopentilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 444,2 ($M\text{+H}^+$).

45

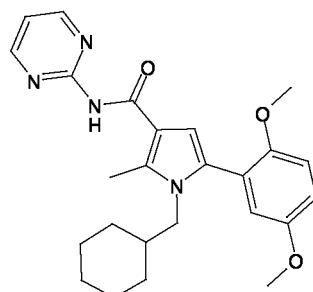
Ejemplo 109

Pirimidin-2-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando pirimidin-2-ilamina como $R^1R^2\text{NH}$, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y pirimidin-2-ilamina, MS (ISP) 435,3 ($M\text{+H}^+$).

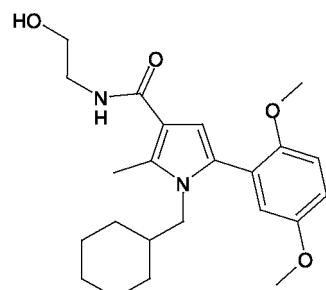
Ejemplo 110

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y 2-amino-etanol como R¹R²NH, MS (ISP) 401,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 111

(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y C-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-metilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 477,5 (M+H)⁺.

45

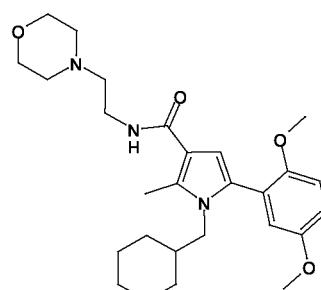
Ejemplo 112

(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y 2-morfolin-4-il-etilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 470,3 (M+H)⁺.

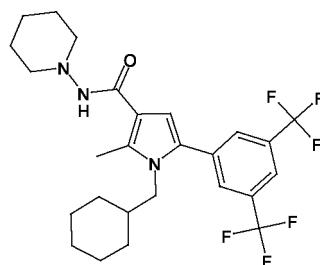
Ejemplo 113

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 516,3 ($M\text{+H}^+$).

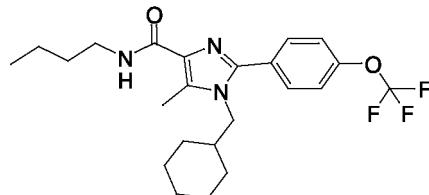
Ejemplo 114

25

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, n-butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 438,3 ($M\text{+H}^+$).

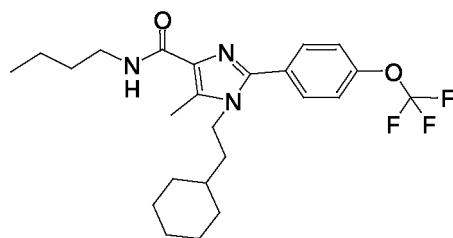
Ejemplo 115

45

Butilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55



60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, n-butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 452,2 ($M\text{+H}^+$).

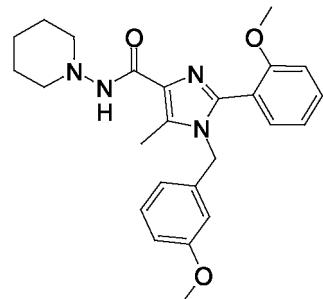
65

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 116

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5



10

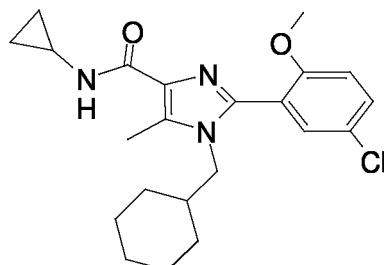
15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y 3-metoxi-bencilbromuro como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 435,3 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 117

25 *Ciclopropilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmetil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30



35

40

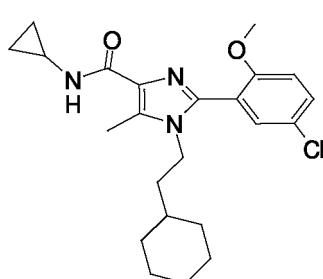
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopropilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 402,3 ($M\text{+H}^+$).

45

Ejemplo 118

Ciclopropilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

50



55

60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopropilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 416,2 ($M\text{+H}^+$).

ES 2 334 565 T3

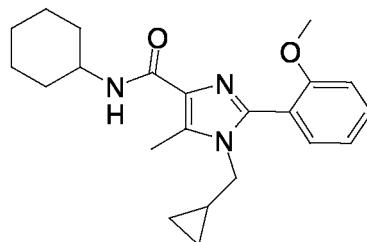
Ejemplo 119

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclopropano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 368,2 ($M\text{+H}^+$).

20

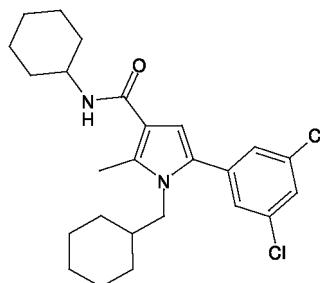
Ejemplo 120

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 2-bromo-1-(3,5-dicloro-fenil)-etanona, MS (ISP) 447,2 ($M\text{+H}^+$).

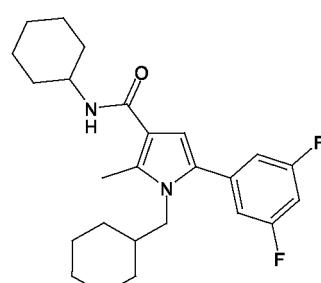
Ejemplo 121

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 2-bromo-1-(3,5-difluoro-fenil)-etanona, MS (ISP) 415,2 ($M\text{+H}^+$).

65

ES 2 334 565 T3

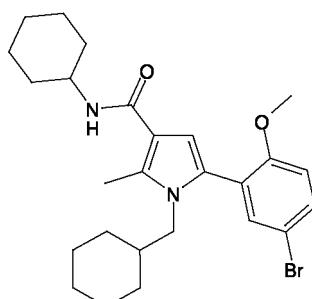
Ejemplo 122

*Ciclohexilamina del ácido 5-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2-metoxi-5-bromo-fenil)-etanona, MS (ISP) 487,4 ($M+H$)⁺.

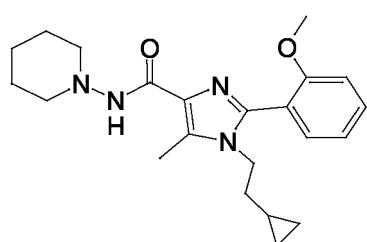
25 Ejemplo 123

*Ciclohexilamina de la piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclopropil-ethyl)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico*

30

35

40



45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, 1-piperidinamina como R^1R^2NH y (bromoethyl)ciclopropano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 383,3 ($M+H$)⁺.

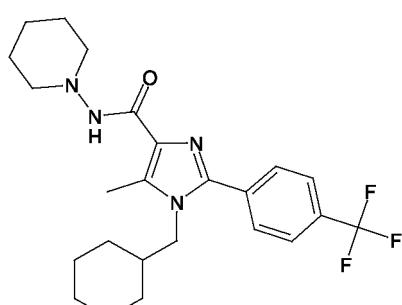
Ejemplo 124

*Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico*

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49 usando 4-trifluorometil bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, 1-piperidinamina como R^1R^2NH y (bromometil)-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 449,3 ($M+H$)⁺.

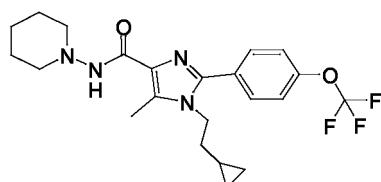
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 125

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclopropil-etyl)-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclopropano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 437,2 ($M+H$)⁺.

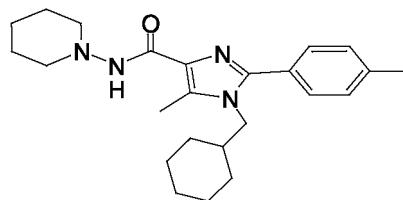
20

Ejemplo 126

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30



35

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 395,3 ($M+H$)⁺.

40

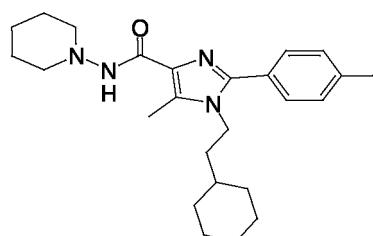
Ejemplo 127

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-carboxílico

45

50

55



60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 409,4 ($M+H$)⁺.

65

ES 2 334 565 T3

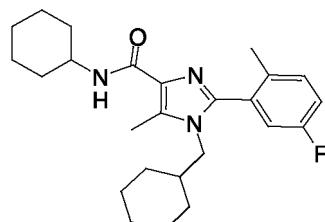
Ejemplo 128

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



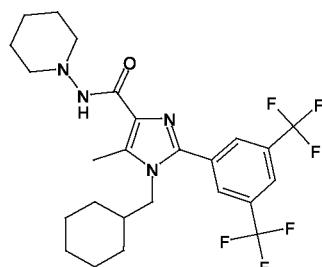
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49 usando 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 517,3 (M+H)⁺.

45

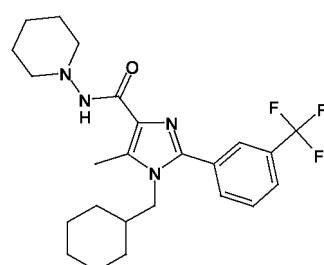
Ejemplo 130

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49 usando 3-trifluorometil bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 449,2 (M+H)⁺.

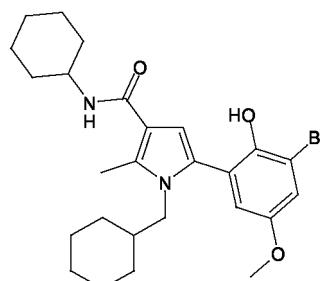
Ejemplo 131

Ciclohexilamida del ácido 5-(3-bromo-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona, (disponible a partir de 1-(3-bromo-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona [37113-61-4] siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et. al*, *J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1577-1586); MS (ISP) 505,2 ($M+H$)⁺.

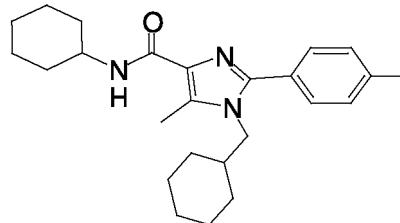
25 Ejemplo 132

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-carboxílico

30

35

40



45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-metil-bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, ciclohexilamina como R^1R^2NH y (bromometil)ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 394,2 ($M+H$)⁺.

45

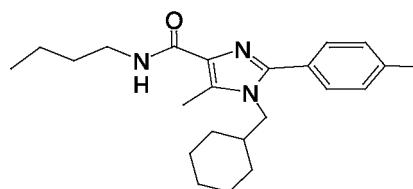
Ejemplo 133

Butilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-metil-bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, butilamina como R^1R^2NH y (bromometil)ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 368,2 ($M+H$)⁺.

65

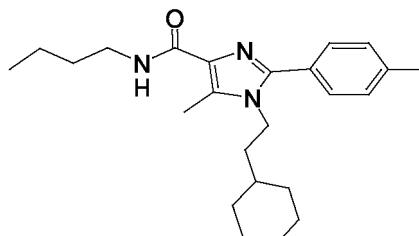
Ejemplo 134

Butilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-ethyl)-5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 382,3 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 135

(3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 5-(3,5-Difluoro-fenil)-2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(3,5-difluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 3,3,3-trifluoro-N-propilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 437,2 ($M\text{+H}^+$).

45

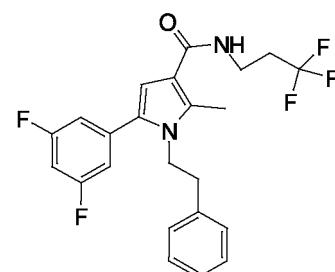
Ejemplo 136

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 413,4 ($M\text{+H}^+$).

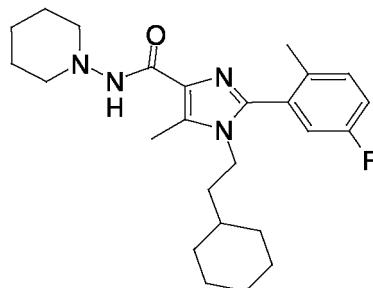
Ejemplo 137

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como R^4 -
20 CH_2-NH_2 , 1-piperidinamina como R^1R^2NH y (bromoetyl)-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 427,3 ($M+H$)⁺.

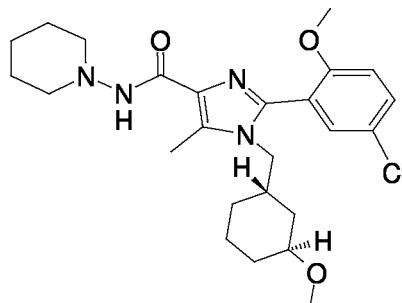
Ejemplo 138

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido (RAC) 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(3-metoxi-ciclohexilmetil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35

40



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como
45 $R^4-CH_2-NH_2$, 1-piperidinamina como R^1R^2NH y 1-bromometil-3-metoxi-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 475,2 ($M+H$)⁺.

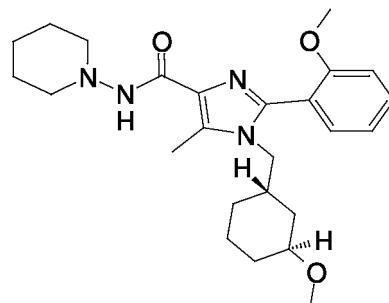
45

Ejemplo 139

50 *Piperidin-1-ilamida del ácido (RAC) 1-(3-metoxi-ciclohexil-metil)-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

55

60



65

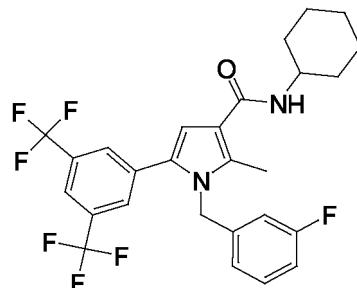
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-metoxi-bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, 1-piperidinamina como R^1R^2NH y 1-bromometil-3-metoxi-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 441,3 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 140

Ciclohexilamina del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



20

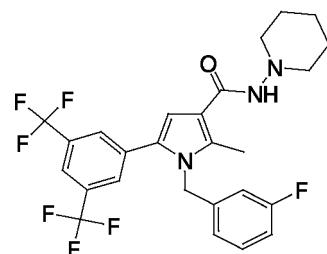
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluoro-bencilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 527,2 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 141

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



45

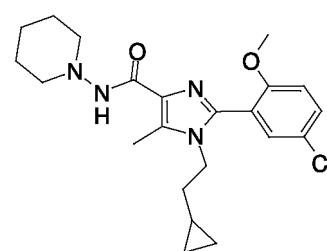
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluorobencilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 528,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 142

50

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-(2-ciclopropil-ethyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55



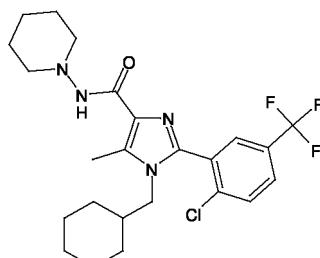
65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metoxi-bencilamina como $R^4-CH_2-NH_2$, 1-piperidinamina como R^1R^2NH y (2-bromo-ethyl)-ciclopropano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 417,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 143

5 *Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

10
15

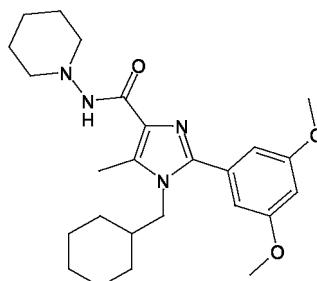


20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49 usando 2-cloro-5-trifluorometil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 483,2 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 144

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

30
35
40

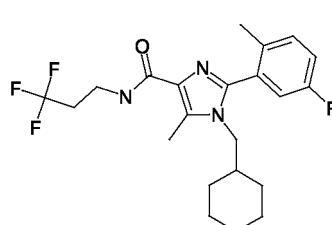


45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49 usando 3,5-dimetoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 441,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 145

50 *(3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

55
60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 3,3,3-trifluoro-propilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromo-metil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 426 ($M+H$)⁺.

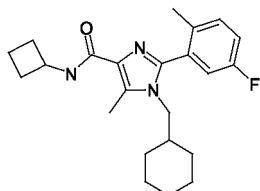
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 146

Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclobutilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 384 ($M\text{+H}^+$).

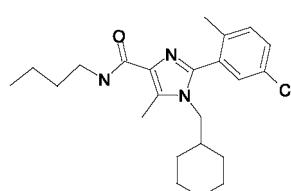
20

Ejemplo 147

Butilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30



35

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, n-butilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 402 ($M\text{+H}^+$).

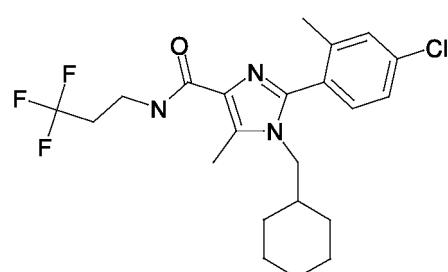
40

Ejemplo 148

(3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

45

50



55

60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 3,3,3-trifluoro-propilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromo-metil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 442 ($M\text{+H}^+$).

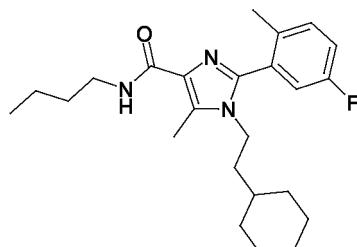
65

Ejemplo 149

Butilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10



15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-fluoro-2-metil-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, n-butilamina como R¹R²NH y (bromoetil)ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 400 (M+H)⁺.

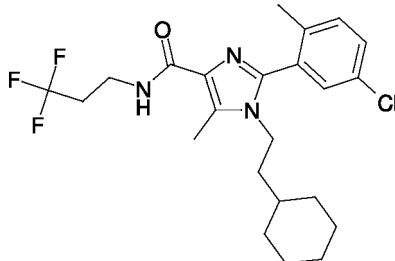
Ejemplo 150

25 (3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

30

35

40



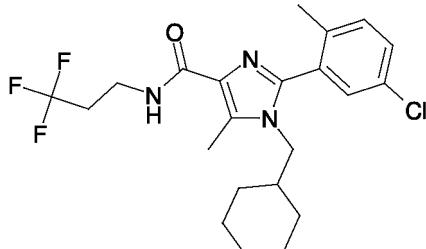
45

Ejemplo 151

50 (3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metil-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, 3,3,3-trifluoro-propilamina como R¹R²NH y (bromo-metil)ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 442 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 152

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 429 ($M\text{+H}^+$).

20

Ejemplo 153

25 *(3,3,3-Trifluoro-propil)-amida del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35

40

Ejemplo 154

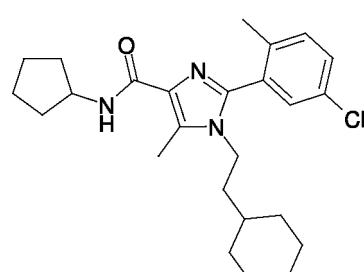
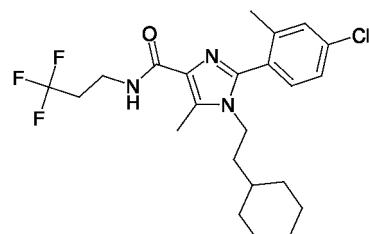
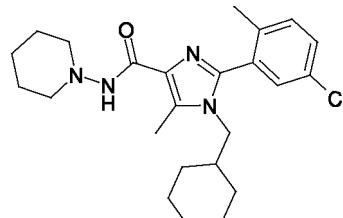
Ciclopentilamina del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

50

55

60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclopentilamina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 428 ($M\text{+H}^+$).



ES 2 334 565 T3

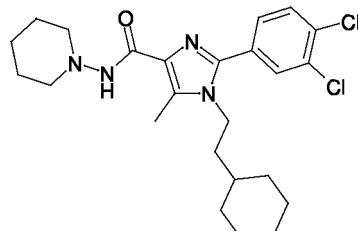
Ejemplo 155

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 3,4-dicloro-bencilamina como R^4 -
20 CH_2-NH_2 , 1-amino-piperidina como R^1R^2NH y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 463 ($M+H$)⁺.

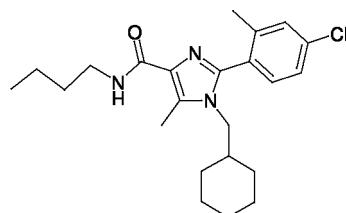
Ejemplo 156

Butilamida del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclo-hexilmetil-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como
40 $R^4-CH_2-NH_2$, n-butilamina como R^1R^2NH y (bromometil)-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 402 ($M+H$)⁺.

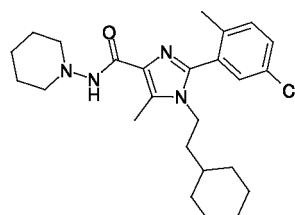
Ejemplo 157

Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

45

50

55



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metil-bencilamina como R^4 -
60 CH_2-NH_2 , 1-amino-piperidina como R^1R^2NH y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3-(CH_2)_m-Br$, MS (ISP) 443 ($M+H$)⁺.

65

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 158

Ciclohexilamina del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 428 ($M\text{+H}^+$).

20

Ejemplo 159

Piperidin-1-ilamina del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 443 ($M\text{+H}^+$).

45

Ejemplo 160

Piperidin-1-ilamina del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

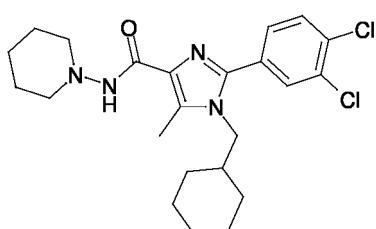
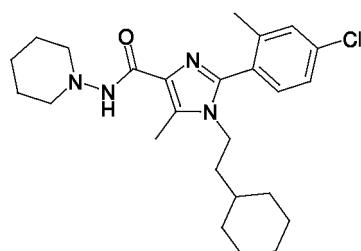
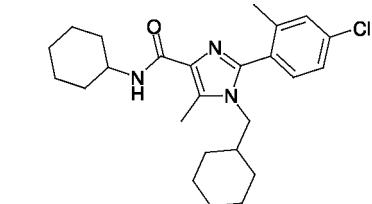
50

55

60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 3,4-dicloro-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 449 ($M\text{+H}^+$).

65



ES 2 334 565 T3

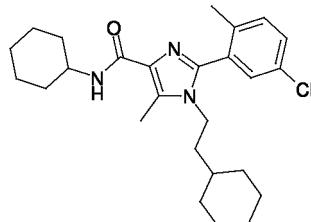
Ejemplo 161

Ciclohexilamida del ácido 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-metil-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, ciclohexilamina como R¹R²NH y (bromoethyl)-ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 442 (M+H)⁺.

20

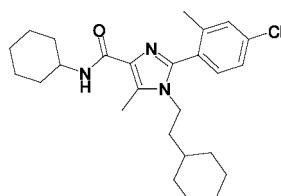
Ejemplo 162

Ciclohexilamida del ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

30

35



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 4-cloro-2-metil-bencilamina como R⁴-CH₂-NH₂, ciclohexilamina como R¹R²NH y (bromoethyl)-ciclohexano como R³-(CH₂)_m-Br, MS (ISP) 442 (M+H)⁺.

40

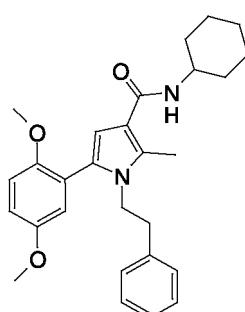
Ejemplo 163

Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-dimetoxy-fenil)-2-metil-1-fenetyl-1H-pirrol-3-carboxílico

45

50

55



60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxy-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetylamina como R³-(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 447,3 (M+H)⁺.

65

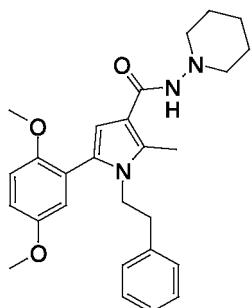
Ejemplo 164

Piperidin-1-ilamida del ácido 5,5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 448,3 (M+H)⁺.

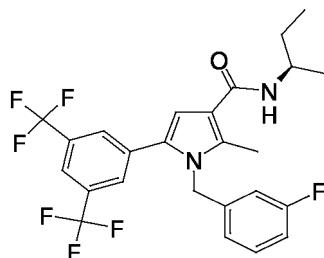
25 Ejemplo 165

Sec-butilamida del ácido (R)-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



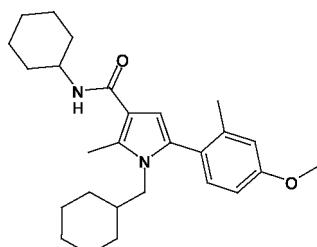
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-ethanona como compuesto de fórmula S, 3-fluorobencilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (R)-sec-butilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

50 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60

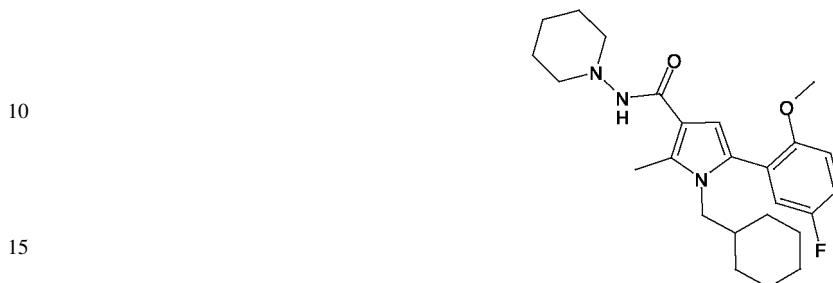


65 A 70 mg de ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-metil-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 111) en DMF se añadió 115 mg de carbonato potásico y 0,067 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título; MS (ISP) 423,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

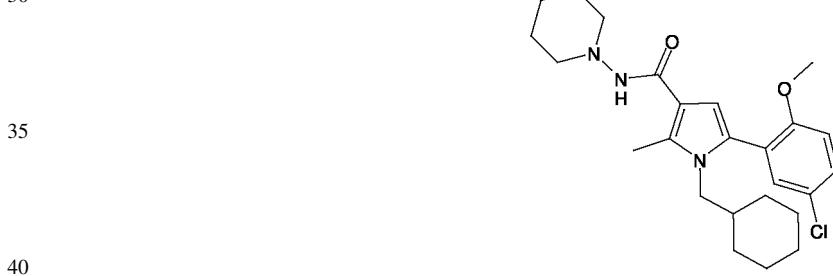


20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 428,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 168

Piperidin-1-ilamida del ácido -(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

50 *Piperidin-1-ilamida del ácido -(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 458,3 (M+H)⁺.

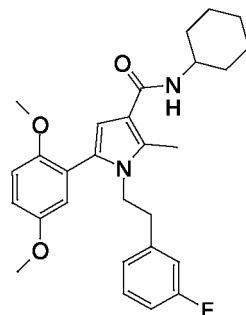
Ejemplo 170

Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluoro-fenetilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 465,3 ($M+H$)⁺.

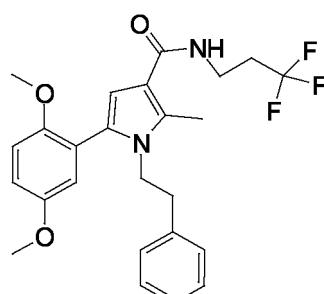
25 Ejemplo 171

Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-dimetoxi-fenil)-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y 3,3,3-trifluoro-N-propilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 461,2 ($M+H$)⁺.

45

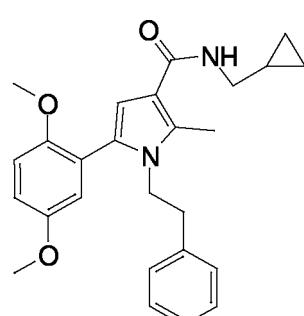
Ejemplo 172

Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65

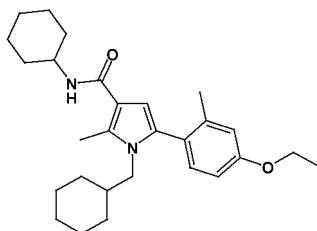
65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ciclopropanometilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 419,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 173

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-etoxy-2-methyl-fenil)-2-methyl-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15

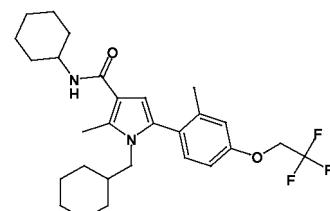
A 70 mg de Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-metil-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 111) en DMF se añadió 115 mg de carbonato potásico y 0,067 ml de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto del título; MS (ISP) 437,4 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 174

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-methyl-5-[2-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

A 70 mg de ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 111) en DMF se añadió 115 mg de carbonato potásico y 0,067 ml de 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto del título; MS (ISP) 491,3 (M+H)⁺.

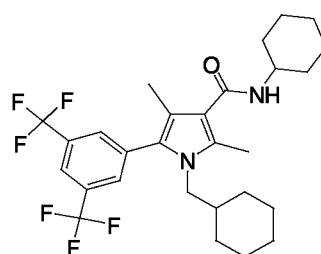
Ejemplo 175

45

Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55



60

Preparación de 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-propan-1-ona como compuesto de fórmula S y ciclohexanometilamina, como R³-(CH₂)_m-NH₂, MS (EI) 461,2 (M)⁺.

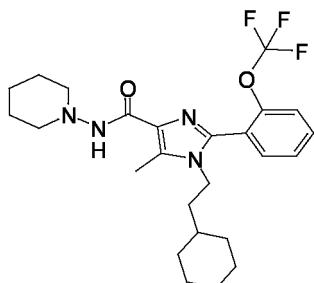
ES 2 334 565 T3

Preparación de la Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

Una solución de 59,5 μ l (0,52 mmol) de ciclohexilamina en tolueno (2 ml) se trató a temperatura ambiente gota a gota con 0,26 μ l de una solución de trimetilaluminio en tolueno a 2 M (0,52 mmol). La reacción de solución se agitó 1 h a temperatura ambiente, se añadieron 200 mg (0,43 mmol) de 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo en tolueno (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 h. Entonces la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar 114 mg del compuesto del título, MS (ISP) 529,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 176

15 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-5-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico*

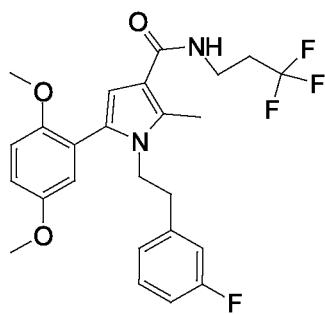


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 479,2 ($M+H$)⁺.

35

Ejemplo 177

40 *(3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido 5-(2,5-dimetoxi-fenil)-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etyl]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxy-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluoro-fenetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 3,3,3-trifluoro-N-propilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 479,2 ($M+H$)⁺.

60

65

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 178

Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

20

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluoro-fenetilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ciclopropanometilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 437,2 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 179

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

30

35

40

45

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-Br}$, MS (ISP) 465,2 ($M+H$)⁺.

50

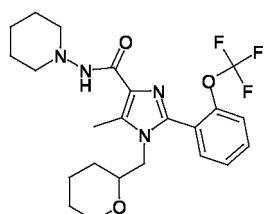
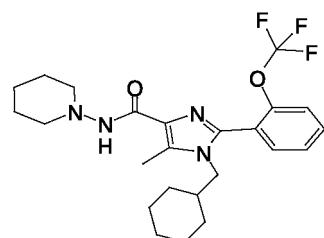
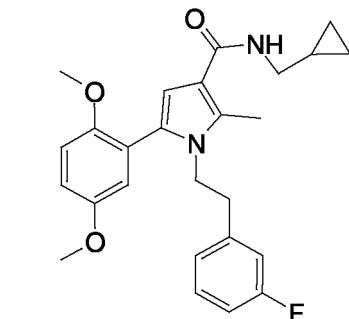
Ejemplo 180

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-metil-1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico

55

60

65



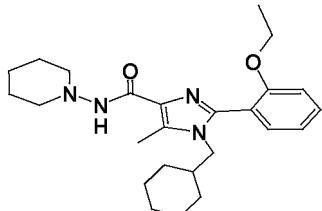
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-trifluorometoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)-tetrahidropirano como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-Br}$, MS (ISP) 467,2 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 181

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-(2-etoxy-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

10



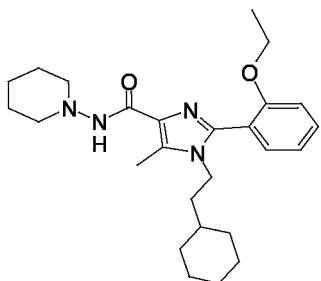
15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-etoxy-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 425,3 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 182

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-etyl)-2-(2-etoxy-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30



35

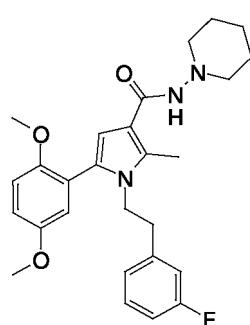
40

45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-etoxy-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 439,4 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 183

50 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2,5-dimetoxi-fenil)-1-[2-(3-fluoro-fenil)-etyl]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55



60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 3-fluoro-fenetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 466,3 ($M\text{+H}^+$).

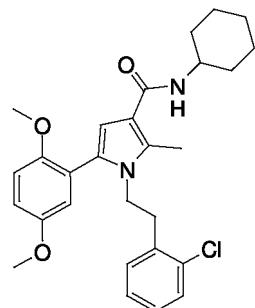
Ejemplo 184

Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 2-cloro-fenetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 481,3 ($M\text{+H}^+$).

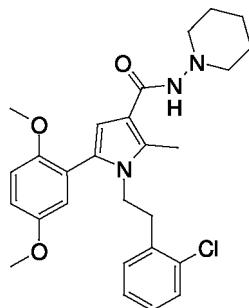
Ejemplo 185

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



45

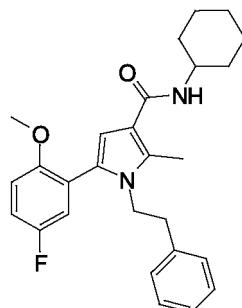
Ejemplo 186

Ciclohexilamida del ácido 5-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 435,5 ($M\text{+H}^+$).

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 187

sec-Butilamida del ácido (S)-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 203, a partir del 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y (S)-sec-butilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 503,4 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 188

Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclopropilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 473,2 ($M+H$)⁺.

45

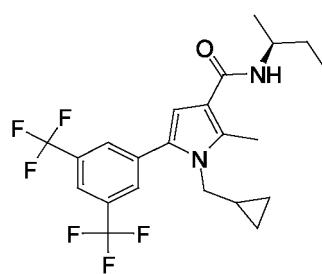
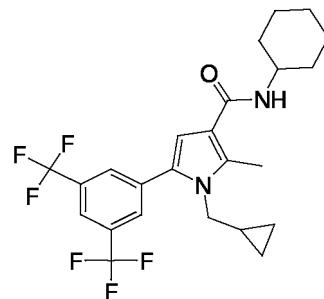
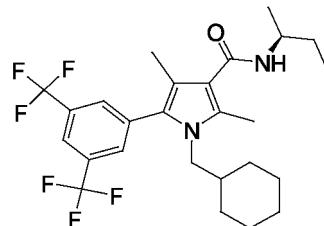
Ejemplo 189

sec-Butilamida del ácido (S)-5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclopropilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



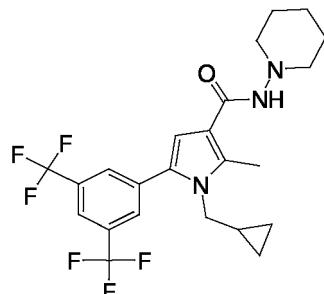
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y (S)-sec-butilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 447,3 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 190

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclopropilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 474,3 (M+H)⁺.

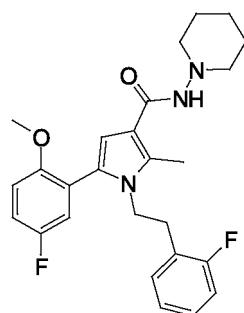
20

Ejemplo 191

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 2-fluoro-fenetilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 454,6 (M+H)⁺.

45

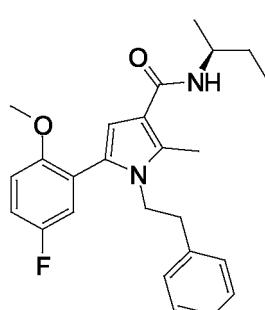
Ejemplo 192

sec-Butilamida del ácido (S)-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1-fenetil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65

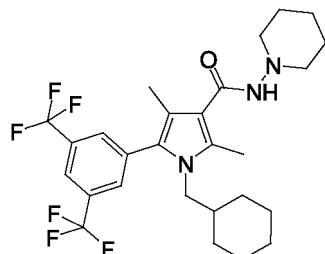
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, fenetilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (S)-sec-butilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 409,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

5 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 203, a partir de 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 530,4 ($M+H$)⁺.

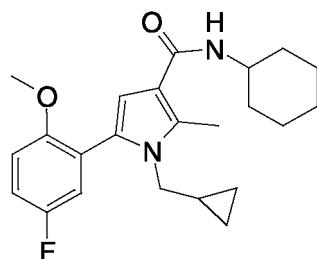
25 Ejemplo 194

25 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



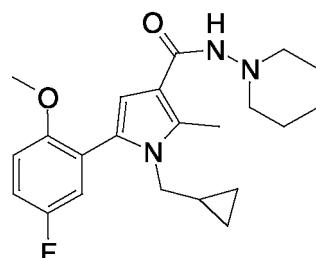
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 385,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 195

50 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



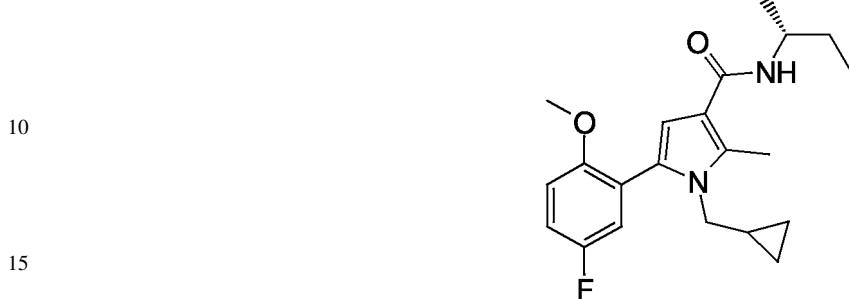
65

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 386,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 196

sec-Butilamida del ácido (R)-1-ciclopropilmetil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y (R)-sec-butilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 359,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 197

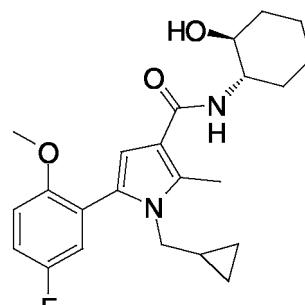
25

(Trans-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclopropil-metil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y trans-2-hidroxi-ciclohexil-amina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 401,6 ($M+H$)⁺.

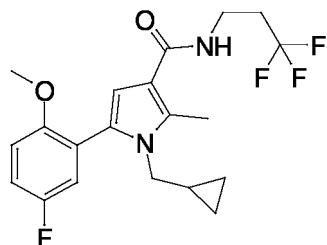
Ejemplo 198

50

(3,3,3-Trifluoro-propil)-amida del ácido 1-ciclopropil-metil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 3,3,3-trifluoro-N-propilamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 399,4 ($M+H$)⁺.

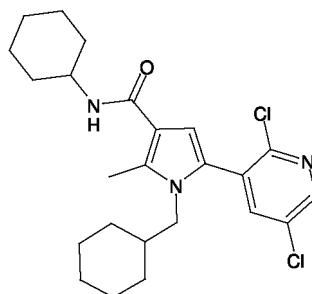
Ejemplo 199

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dicloro-piridin-3-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

20 *Preparación de la 1-(2-etil-fenil)-etanona*

El compuesto del título se sintetizó a partir del cloruro de 2,5-dicloro-nicotinoilo de [78686-87-0] siguiendo el procedimiento descrito por Steven Nahm y Steven M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, vol 22, 39, **1981**, 3815-3818.

25

Preparación de la 2-bromo-1-(2,5-dicloro-piridin-3-il)-etanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-etil-fenil)-etanona siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et. Al*, *J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1577-1586.

30

Preparación de la ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dicloro-piridin-3-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

35

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2,5-dicloro-piridin-3-il)-etanona, MS (ISP) 448,2 ($M+H$)⁺.

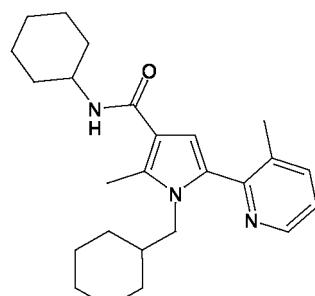
40 Ejemplo 200

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(3-metil-piridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

45

50

55



60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3-metil-piridin-2-il)-etanona [220270-42-8], MS (ISP) 394,3 ($M+H$)⁺.

65

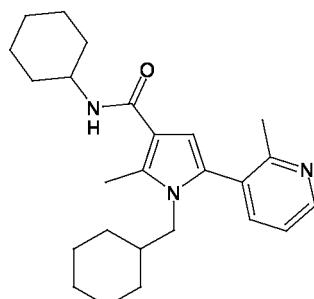
Ejemplo 201

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-metil-piridin-3-il)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



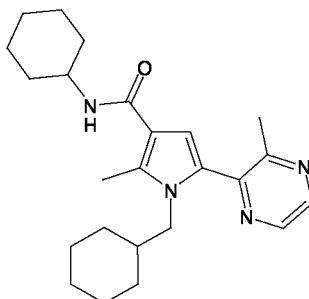
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2-metil-piridin-3-il)-etanona [67279-27-0], MS (ISP) 394,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

25 Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(3-metil-pirazin-2-il)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(3-metil-pirazin-2-il)-etanona (disponible a partir de 1-(3-metil-pirazin-2-il)-etanona [23787-80-6] siguiendo el procedimiento descrito por D.W. Robertson *et. Al*, *J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1577-1586); MS (ISP) 395,4 (M+H)⁺.

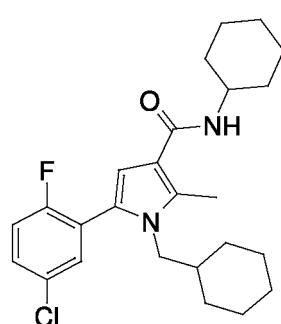
45

Ejemplo 203

50 Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-etanona, MS (ISP) 431,3 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 204

Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15

20

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-(2,5-bis-tri-fluorometil-fenil)-2-bromo-ethanona, MS (ISP) 515,2 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 205

Ciclohexilamida del ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1(4-cloro-2-fluoro-fenil)-etanona, MS (ISP) 431,4 ($M+H$)⁺.

45

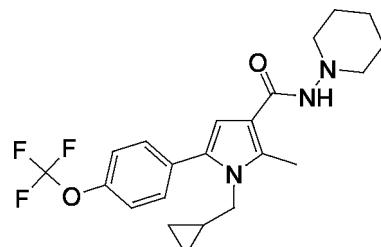
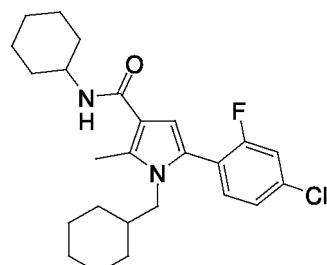
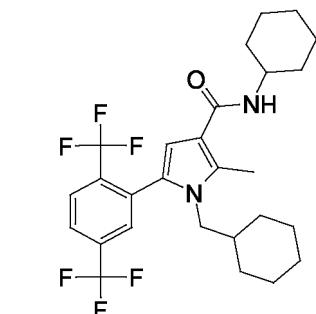
Ejemplo 206

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclopropilmethyl-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropanometilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 422,3 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

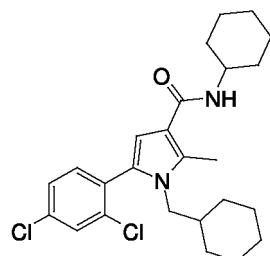
Ejemplo 207

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 447,4 (M+H)⁺.

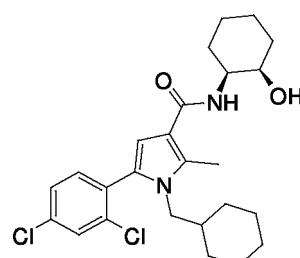
Ejemplo 208

25 *((1S,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



45

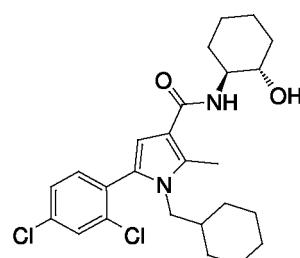
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *cis*-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

50 *((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1S,2S)-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 463,3 (M+H)⁺.

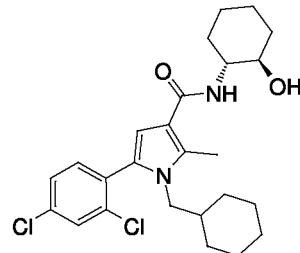
Ejemplo 210

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 463,6 (M+H)⁺.

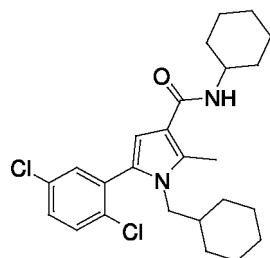
25 Ejemplo 211

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 447,5 (M+H)⁺.

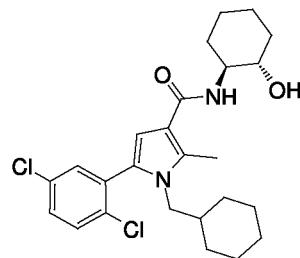
45

Ejemplo 212

50 *((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60

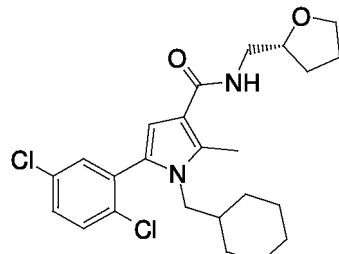


65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y *trans*-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

5 *[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10



15

20

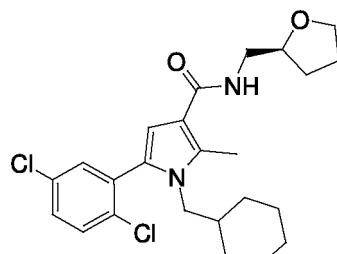
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmétilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y (R)-tetrahidrofurilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 449,5 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 214

[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

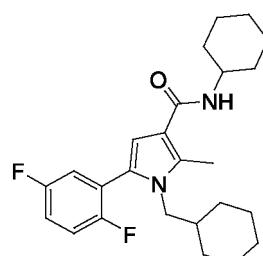
45

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmétilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y (S)-tetrahidrofurilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 449,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

50 *Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55



60

65

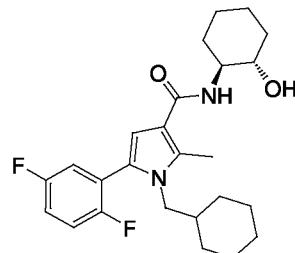
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmétilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 415,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

5 *((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10

15



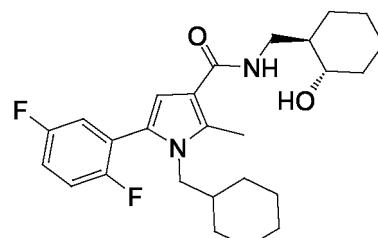
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y *trans*-2-aminociclohexanol como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 431,5 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 217

30 *((1RS,2SR)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

35

40



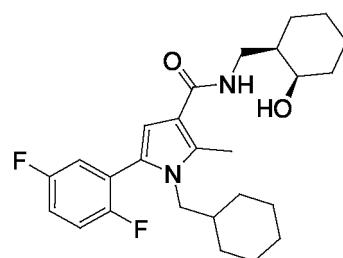
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y *trans*-2-aminometil-1-ciclohexanol como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 445,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 218

50 *((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



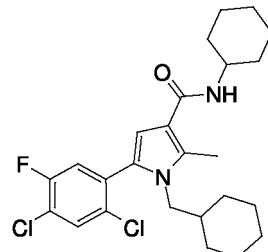
65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y *cis*-2-aminometil-1-ciclohexanol como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 445,4 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 219

Ciclohexamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

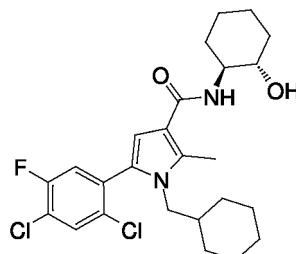
15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 465,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

25 *((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30



35

40

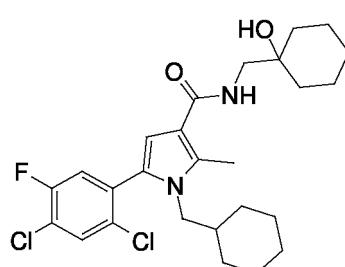
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *trans*-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 481,4 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 221

(1-hidroxi-ciclohexilmethyl)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50



55

60

65

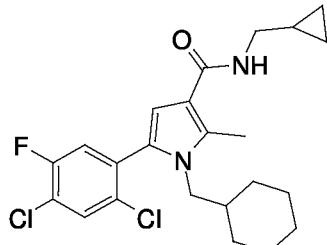
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-aminometil-1-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 495,5 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 222

Ciclopropilmetil-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y 1-aminometil-ciclopropano como R¹R²NH, MS (ISP) 437,5 (M+H)⁺.

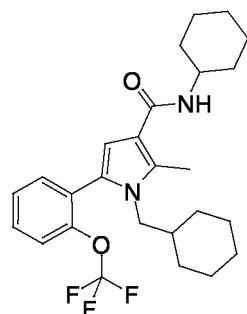
20

Ejemplo 223

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25

30



35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-(trifluorometoxi)-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 463,6 (M+H)⁺.

45

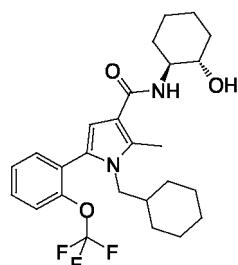
Ejemplo 224

((1R,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-(trifluorometoxi)-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y *trans*-2-aminociclohexanol como R¹R²NH, MS (ISP) 479,6 (M+H)⁺.

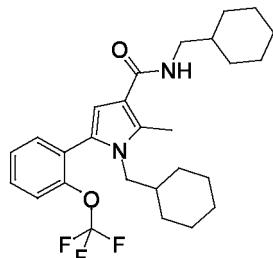
Ejemplo 225

Ciclohexilmetil-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



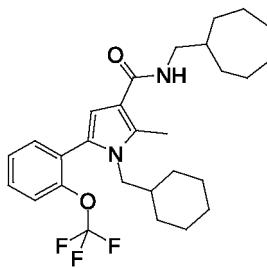
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-(trifluorometoxi)-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y *c*-ciclohexil-metilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 477,4 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 226

25 *Cicloheptilmethyl-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-(trifluorometoxi)-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y *c*-cicloheptilmethylamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 491,5 ($M\text{+H}^+$).

45

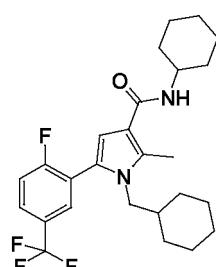
Ejemplo 227

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

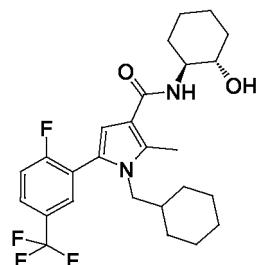
60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 465,5 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 228

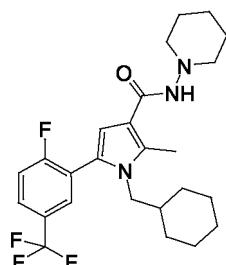
5 *((1R,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *trans*-2-aminociclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 481,5 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 229

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

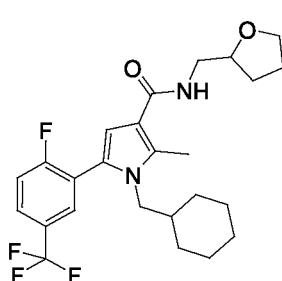


40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y N-aminopiperidina como R^1R^2NH , MS (ISP) 466,5 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 230

50 *(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *rac*-tetrahidro-furfurilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 467,5 (M+H)⁺.

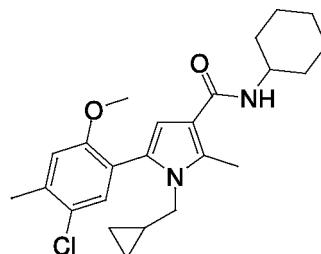
Ejemplo 231

*Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclopropilmetil-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropa-nometilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 415,5 ($M\text{+H}^+$).

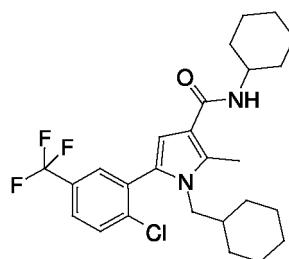
Ejemplo 232

25

*Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 481,5 ($M\text{+H}^+$).

45

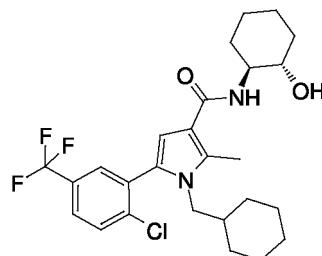
Ejemplo 233

50

*((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-chloro-5-trifluorometil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y *trans*-2-amino-ciclohexanol como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 497,5 ($M\text{+H}^+$).

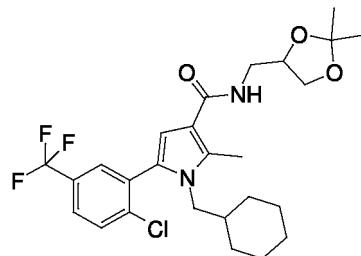
ES 2 334 565 T3

Ejemplo 234

(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

10



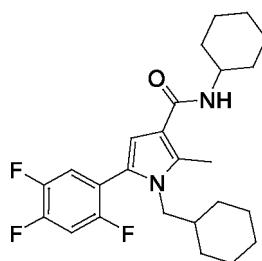
15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluoro-metilfenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y 2,2-dimetil-1,3-dio-xolano-4metilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 513,5 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 235

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

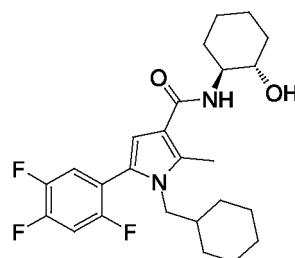
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 433,5 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 236

50 ((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclo-hexilmethyl-2-metil-5-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

55



60

65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y *trans*-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 449,5 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

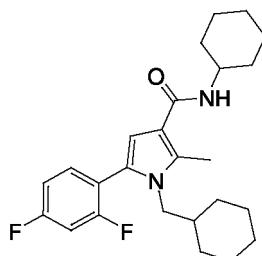
Ejemplo 237

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



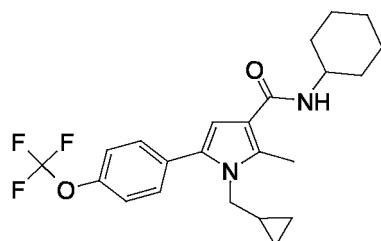
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-difluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 415,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 238

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclopropilmethyl-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropano-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 421,4 (M+H)⁺.

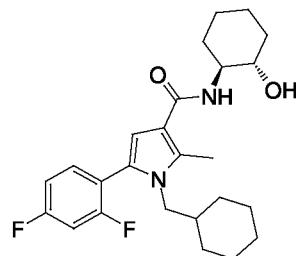
45

Ejemplo 239

50 *((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-difluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *trans*-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 431,5 (M+H)⁺.

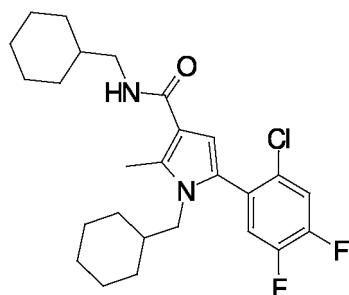
Ejemplo 240

Ciclohexilmetil-amida del ácido 5-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando *c*-ciclohexil-metilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-etanona, MS (ISP) 463,4 ($M+H$)⁺.

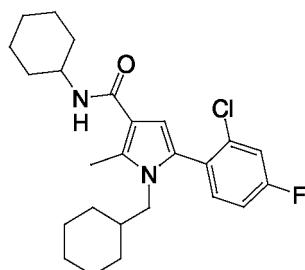
Ejemplo 241

25

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35



40

40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1(2-chloro-4-fluoro-fenil)-etanona, MS (ISP) 431,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 242

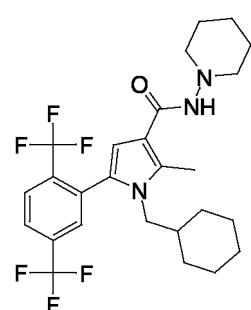
45

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 1-piperidinamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 1-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona, MS (ISP) 516,5 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

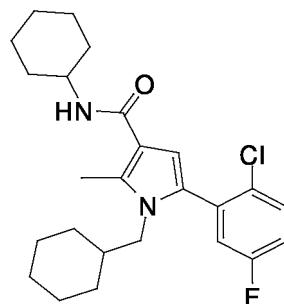
Ejemplo 243

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando ciclohexilamina como R^1R^2NH , *c*-ciclohexil-metilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y 2-bromo-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etanona, MS (ISP) 431,5 ($M+H$)⁺.

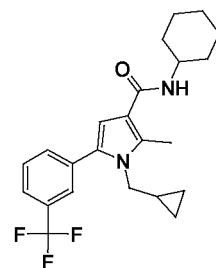
Ejemplo 244

25

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclopropilmethyl-2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropanometilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 405,5 ($M+H$)⁺.

45

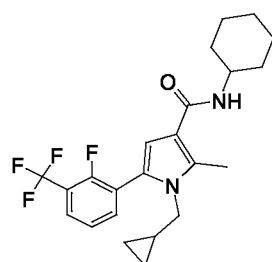
Ejemplo 245

50

Ciclohexilamida del ácido 1-ciclopropilmethyl-5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60



65

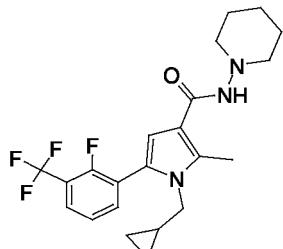
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropanometilamina como $R^3-(CH_2)_m-NH_2$ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 423,4 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 246

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

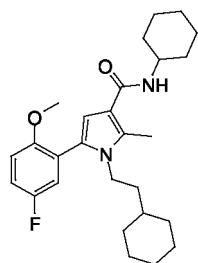
15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropa-
nometilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 424,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 247

25 *Ciclohexilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-ethyl)-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30



35

40

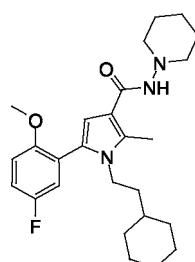
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclohexil-ethylamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 441,6 ($M+H$)⁺.

50

Ejemplo 248

Ciclohexilamida del ácido 1-(2-ciclohexil-ethyl)-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55



60

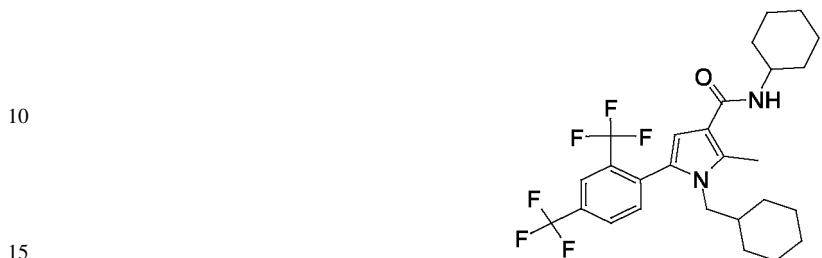
65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclohexil-ethylamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 442,3 ($M+H$)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 249

Ciclohexilamida del ácido 5-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



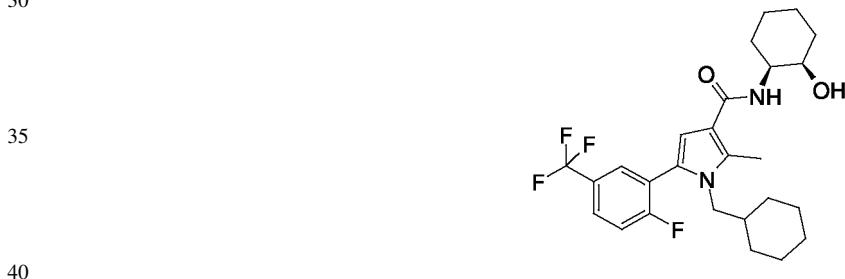
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-ethanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 515,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 250

25

((1S,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



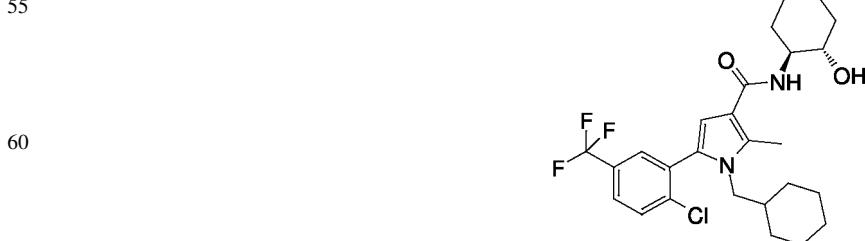
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ethanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmethylamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y cis-2-aminociclohexanol como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 481,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 251

50

((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55



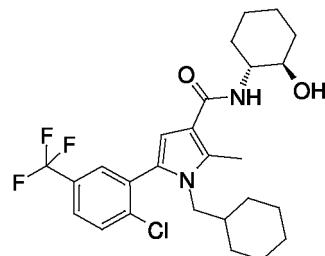
65 El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 233, MS (ISP) 497,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 252

5 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

5

10



15

20

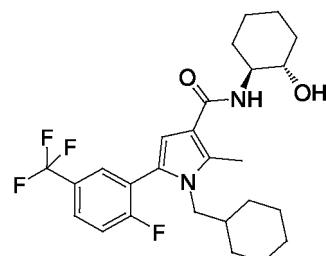
El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 233, MS (ISP) 497,4 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 253

((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 228, MS (ISP) 481,5 (M+H)⁺.

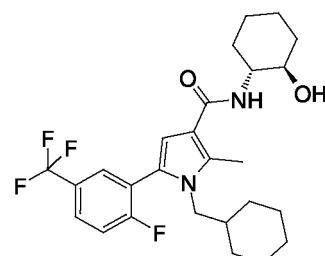
45

Ejemplo 254

50 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 228, MS (ISP) 481,5 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

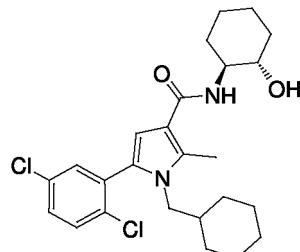
Ejemplo 255

((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 212 MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

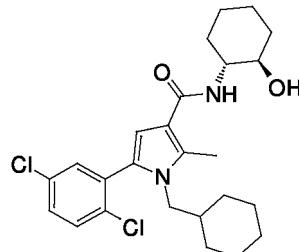
Ejemplo 256

25 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



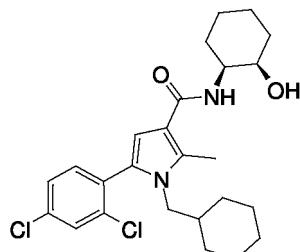
45 El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 212, MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 257

55 *((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

60



65 El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 208, MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

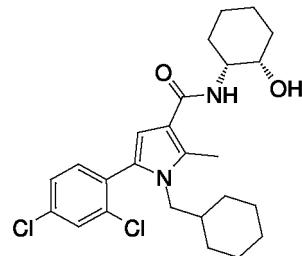
Ejemplo 258

((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa en ChiralPak AD del ejemplo 208, MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 259

Ciclohexilamida del ácido 1-(2-hidroxi-ciclohexilmethyl)-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, la 2-bromo-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, 2-aminometil-1-ciclohexanol como R³-(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R¹R²NH, MS (ISP) 479,6 (M+H)⁺.

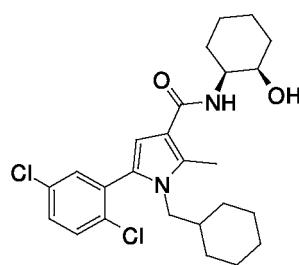
45

Ejemplo 260

((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como un compuesto de fórmula R, la 2-bromo-1-(2,5-dicloro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, la *cis*-2-amino-ciclohexanol como R¹R²NH, MS (ISP) 463,4 (M+H)⁺.

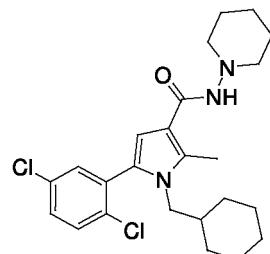
Ejemplo 261

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,5-dicloro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 448,4 (M+H)⁺.

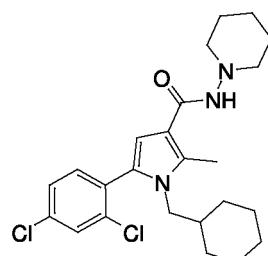
25 Ejemplo 262

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35

40



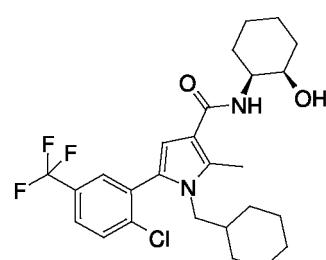
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2,4-dicloro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 448,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 263

50 *((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *cis*-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 497,4 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

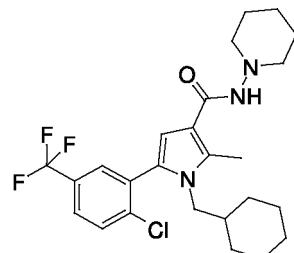
Ejemplo 264

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclo-hexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 482,6 (M+H)⁺.

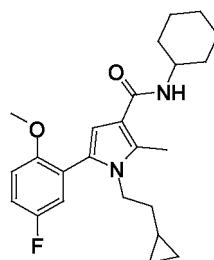
Ejemplo 265

25 *Ciclohexilamida del ácido 1-(2-ciclopropil-etyl)-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



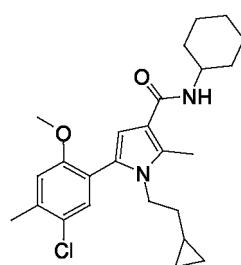
45

Ejemplo 266

50 *Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclopropil-etylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 429,6 (M+H)⁺.

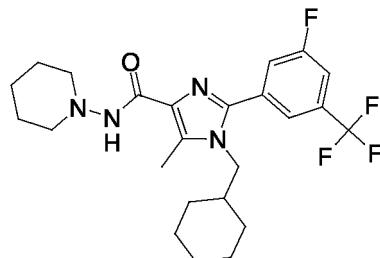
Ejemplo 267

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromo-metil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 467 ($M\text{+H}^+$).

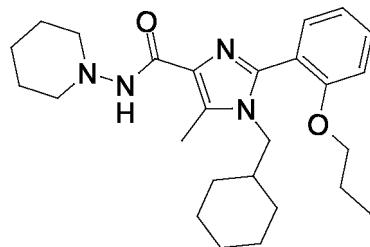
Ejemplo 268

25

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-metil-2-(2-propoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando la 2-propoxi-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-amino-piperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)-ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 439 ($M\text{+H}^+$).

45

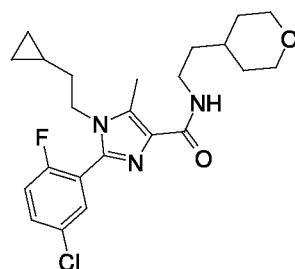
Ejemplo 269

50

[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

55

60



65

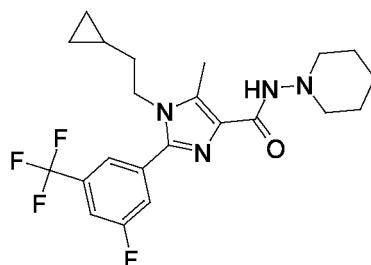
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando la 5-cloro-2-fluoro-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclopropano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 434 ($M\text{+H}^+$).

Ejemplo 270

5 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2-ciclopropil-ethyl)-2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando la 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromoethyl)ciclopropano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 439 ($M\text{+H}^+$).

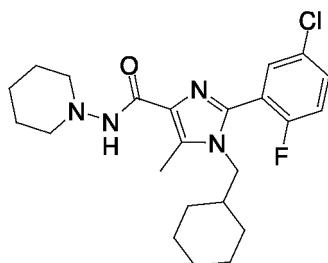
25 Ejemplo 271

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico*

30

35

40



45

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 5-cloro-2-fluoro-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 433 ($M\text{+H}^+$).

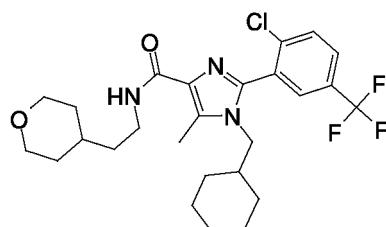
45

Ejemplo 272

50 *[2-(tetrahidro-piran-4-il)-ethyl]-amida del ácido 2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-5-metil-1H-imida-
zol-4-carboxílico*

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2-cloro-5-trifluorometil-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, [2-(tetrahidro-piran-4-il)-ethyl]-amina como $R^1R^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 512 ($M\text{+H}^+$).

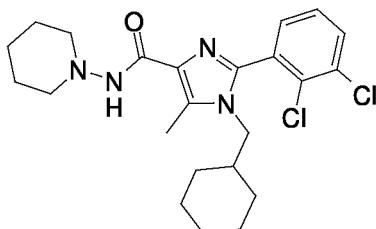
Ejemplo 273

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2,3-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

5

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 49, usando 2,3-dicloro-bencilamina como $R^4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, 1-aminopiperidina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$ y (bromometil)ciclohexano como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Br}$, MS (ISP) 449 $(M+H)^+$.

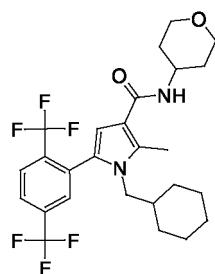
Ejemplo 274

25 *(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35

40



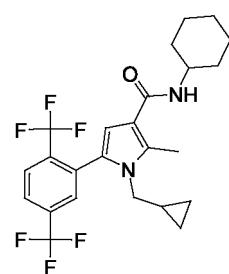
45 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmetilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y tetrahidro-piran-4-ilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 517,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 275

50 *Ciclohexilamida del ácido 5-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclopropilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando el 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropa-nometilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y ciclohexilamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 473,1 $(M+H)^+$.

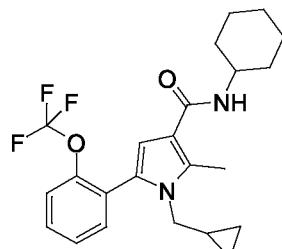
Ejemplo 276

Ciclohexilamina del ácido 1-ciclopropilmetil-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



20

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclopropil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 421,2 (M+H)⁺.

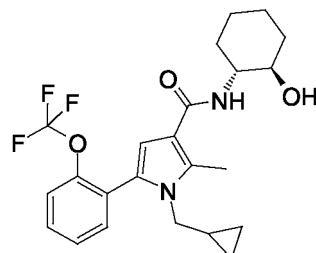
25

Ejemplo 277

((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclopropilmetil-2-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclopropil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y *trans*-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 437,3 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 278

2-Bromo-1-(5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil)-etanona

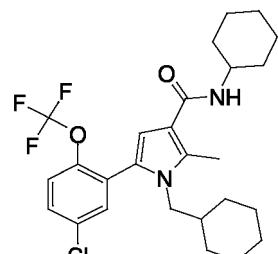
El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 5-cloro-2-trifluorometoxi-benzoico (preparado a partir de 1-cloro-4-trifluorometoxi-benceno por el método de orto-litación de acuerdo a Sclosser *et al.* Eur. J. Org. Chem., **2001**, 21, 3991-3997) de acuerdo con el esquema general 12.

50

Ciclohexilamina del ácido 5-(5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60



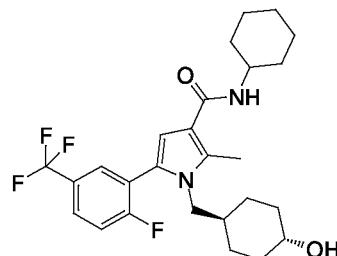
65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexilmetilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 497,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

5 *Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10



15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanol, como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 481,6 (M+H)⁺.

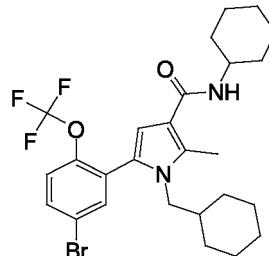
25 Ejemplo 280

2-Bromo-1-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-etanona

30 El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 5-bromo-2-trifluorometoxi-benzoico (preparado a partir de 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno por el método de orto-litación de acuerdo a Sclosser *et al.* *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 21, 3991-3997) de acuerdo con el esquema general 12.

35 *Ciclohexilamida del ácido 5-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

35



45

50 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 542,8 (M+H)⁺.

55

60

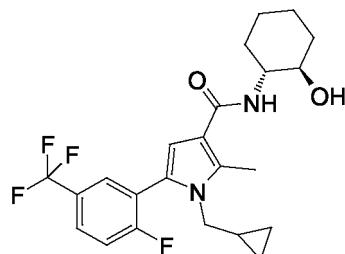
65

Ejemplo 281

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10



15

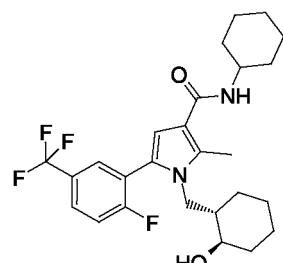
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-ciclopropil-1-metilamina como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 439,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

25

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexilmethyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-2-amino-metil-1-ciclohexanol como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexil-amina como R^1R^2NH , MS (ISP) 480,2 (M+H)⁺.

45

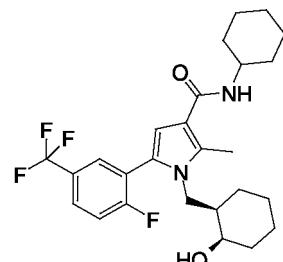
Ejemplo 283

50

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmethyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55

60



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *trans*-2-aminometil-1-ciclohexanol como R^3 -(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexil-amina como R^1R^2NH , MS (ISP) 480,2 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

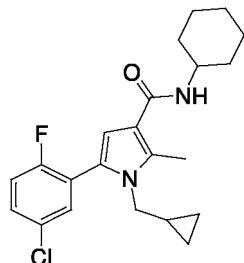
Ejemplo 284

*Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-ciclopropilmetil-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



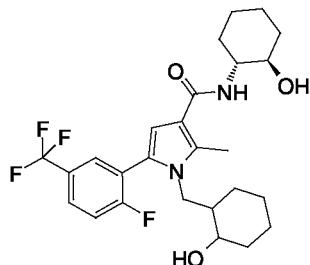
20

Ejemplo 285

25 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-(1RS,2SR)-2-hidroxi-ciclohexil-metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, ciclopropanometilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 389,3 (M+H)⁺.

45

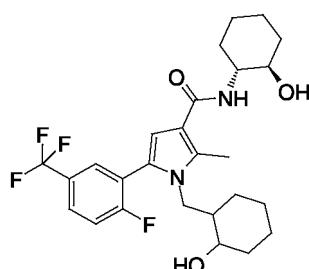
Ejemplo 286

*((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-(1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil-metil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico*

50

55

60



65

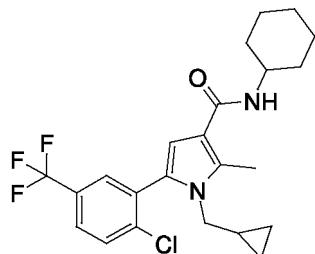
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-2-aminometil-1-ciclohexanol como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 497,4 (M+H)⁺.

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 287

Ciclohexilamina del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclopropilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5



10

15

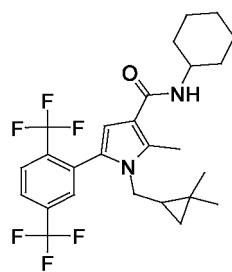
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclopropil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 439,4 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 288

Ciclohexilamina del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

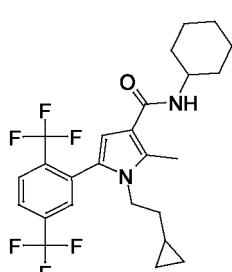
40

45

Ejemplo 289

Ciclohexilamina del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50



55

60

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo- etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclopropil- etilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 487,4 (M+H)⁺.

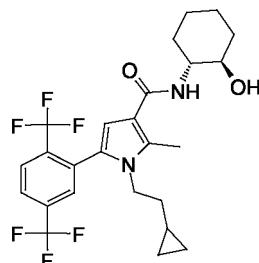
Ejemplo 290

5 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

5

10

15



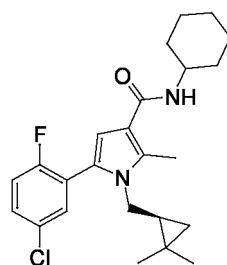
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-bromo-ethanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclopropil-etylamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 503,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

25 *Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-((S)-2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40

45

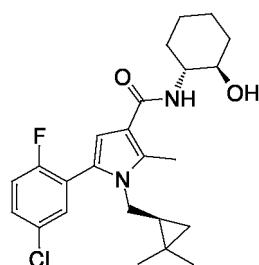
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, C-(S)-(2,2-dimetil-ciclopropil)-metilamina (preparada a partir de la amida del ácido (S)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico mediante reducción con LiAlH₄ de acuerdo con el procedimiento descrito por Saski *et al.* J. Org. Chem. 1971, 36, 1968-1971) como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y ciclohexilamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 417,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 292

50 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-((S)-2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

55

60



65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, C-(S)-(2,2-dimetil-ciclopropil)-metilamina (preparada a partir de la amida del ácido (S)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico por reduc-

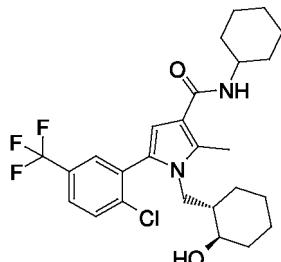
ES 2 334 565 T3

ción con LiAlH₄ de acuerdo con el procedimiento descrito por Saski *et al.* J. Org. Chem. 1971, 36, 1968-1971) como R³-(CH₂)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R¹R²NH, MS (ISP) 433,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 293

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

10



15

20

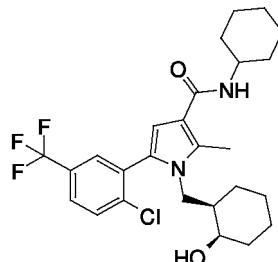
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *trans*-2-aminometil-1-ciclohexanol como R³-(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexil-amina como R¹R²NH, MS (ISP) 497,4 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 294

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30



35

40

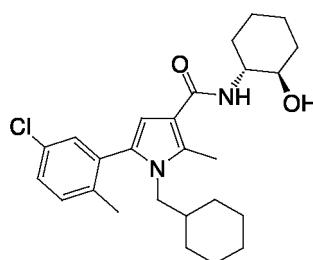
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-2-aminometil-1-ciclohexanol como R³-(CH₂)_m-NH₂ y ciclohexil-amina como R¹R²NH, MS (ISP) 497,4 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 295

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

50



55

60

65

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-ciclohexil-1-metilamina como R³-(CH₂)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R¹R²NH, MS (ISP) 443,4 (M+H)⁺.

Preparación de la 2-bromo-1-(5-cloro-2-metil-fenil)-etanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de la 1-(5-cloro-2-metilfenil)-etanona siguiendo el procedimiento descrito por D. M. Rotstein *et al.*, J. Med. Chem. 35(15), 2818-2825 (1992).

5

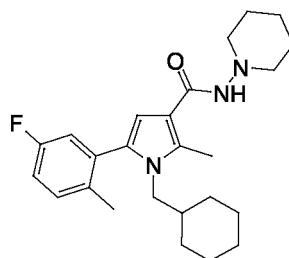
Ejemplo 296

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

10

15

20



25

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 412,5 ($M\text{+H}^+$).

30

Preparación de 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-etanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-etanona siguiendo el procedimiento descrito por D. M. Rotstein *et al.*, J. Med. Chem. 35(15), 2818-2825 (1992).

35

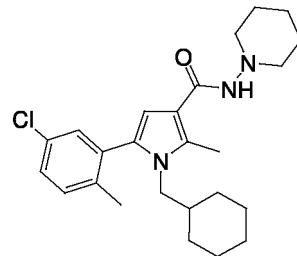
Ejemplo 297

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40

45

50



55

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-cloro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1\text{R}^2\text{NH}$, MS (ISP) 428,6 ($M\text{+H}^+$).

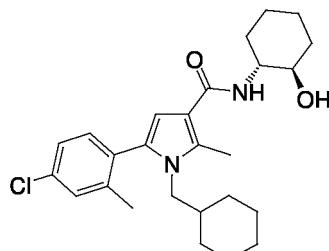
60

65

ES 2 334 565 T3

Ejemplo 298

5 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



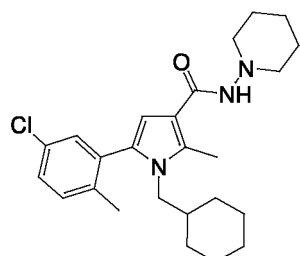
10

15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 443,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-ciclohexilmethyl-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*



30

35

40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 428,6 (M+H)⁺.

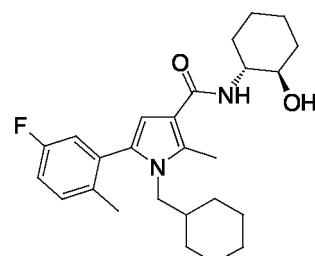
Ejemplo 300

45 *((1R,2R)-2-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-5-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

50

55

60

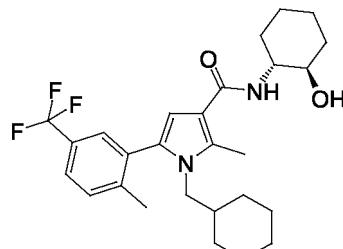


65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 427,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 301

5 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

10



15

20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-metil-5-trifluoro-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2NH , MS (ISP) 477,4 (M+H)⁺.

25 *Preparación de 2-bromo-1-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-etanona*

25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-etanona siguiendo el procedimiento descrito por D. M. Rotstein *et al.*, J. Med. Chem. 35(15), 2818-2825 (1992).

30 *Preparación de 1-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-etanona*

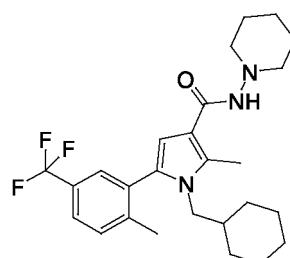
35 El compuesto del título se sintetizó a partir de cloruro de 2-metil-5-(trifluorometil)-benzoílo vía la reacción de la correspondiente amida de Weinreb con metil magnesio bromuro en THF.

35

Ejemplo 302

40 *Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmethyl-2-metil-5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico*

40



50

55 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-metil-5-trifluoro-metil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *c*-ciclohexil-1-metilamina como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y 1-piperidinamina como R^1R^2NH , MS (ISP) 462,4 (M+H)⁺.

60

65

ES 2 334 565 T3

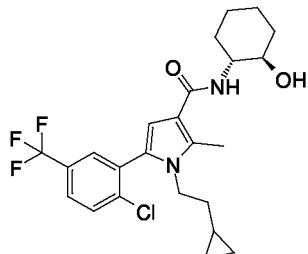
Ejemplo 303

((1R,2R)-2-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

10

15



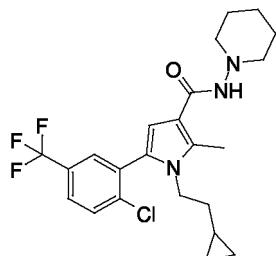
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclopropil-etilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 469,4 ($M+\text{H}^+$).

Ejemplo 304

25 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

30

35



40 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-bromo-etanona como compuesto de fórmula S, 2-ciclopropil-etilamina como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ y 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 454,5 ($M+\text{H}^+$).

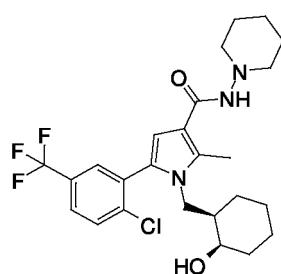
Ejemplo 306

45 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

50

55

60



65 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-2-amino-metil-1-ciclohexanol como $R^3\text{-}(CH_2)_m\text{-NH}_2$ 1-piperidinamina como $R^1R^2\text{NH}$, MS (ISP) 498,3 ($M+\text{H}^+$).

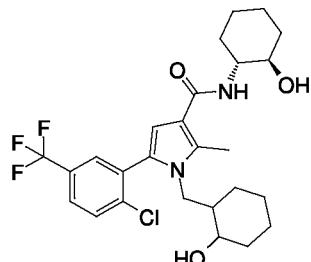
65

Ejemplo 307

5 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico*

10

15



20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 68, usando 3-oxo-butirato de metilo como compuesto de fórmula R, 2-bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona como compuesto de fórmula S, *cis*-2-amino-metil-1-ciclohexanol como R^3 -(CH_2)_m-NH₂ y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como R^1R^2 NH, MS (ISP) 513,5 (M+H)⁺.

25

Ejemplos Galénicos

Ejemplo A

30 Los comprimidos recubiertos por una película que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar siguiendo un método convencional:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:			
35	Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
40	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
45	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
50	Esterato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de la cubierta:			
55	Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
60	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
65	Óxido de hierro (Amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

ES 2 334 565 T3

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprime proporcionando núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la película de la cubierta mencionada anteriormente.

5

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar siguiendo un método convencional:

10

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

20

Los componentes se tamizan y se mezclan y se introducen en cápsulas del número 2.

25

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

30

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. ad pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	ad 1,0 ml

40

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (part). El pH se ajustó a 5,0 mediante la adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se introduce en viales con una cantidad excedente apropiada y se esteriliza.

45

50

55

60

65

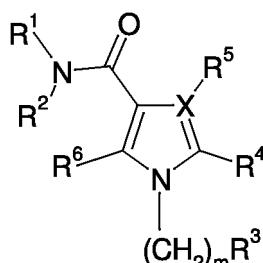
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5

10

15



(I)

20 en donde

X es C ó N;

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

25

R² es alquilo inferior o -(CH₂)_n-R^{2a};

30

R^{2a} es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heterocíclico saturado monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior, cicloalquilo, oxo, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros monovalente que contiene de una a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior o cicloalquilo; o fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro;

40

R³ es cicloalquilo, opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior fluorado o alcoxilo inferior fluorado; o fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro;

45

R⁴ es un anillo heteroaromático monovalente de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior; naftilo, que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, alquilamino inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitro; o fenilo que puede opcionalmente estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitro, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, ciano, alquilsulfonilo inferior o -NR⁷R⁸; o dos sustituyentes adyacentes de dicho residuo fenilo juntos son -O-(CH₂)_p-O- o -(CH₂)₂-C(O)NH-;

55

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o metilo fluorado;

60

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico aromático o saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene otro o otros dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico aromático o saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, amino o alquilamino inferior;

m es 0, 1 ó 2;

65

n es 0 ó 1;

p es 1, 2 ó 3;

ES 2 334 565 T3

y en donde “inferior” significa un grupo constituido por uno a ocho átomos de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno.
- 10 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R² es alquilo inferior o -(CH₂)_n-R^{2a}.
- 15 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{2a} es un residuo cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono que pueden estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituidos, independientemente, por alquilo inferior y/o hidroxilo.
- 20 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{2a} es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente por alquilo inferior o por oxo.
- 25 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{2a} es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo uno, dos o cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heteroaromático opcionalmente mono-sustituido por alquilo inferior o por cicloalquilo.
- 30 7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{2a} es un residuo fenilo que está opcionalmente mono- o di-sustituido, independientemente, por alcoxilo inferior, halógeno, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitró.
- 35 8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es un residuo cicloalquilo sin sustituir con cinco o seis átomos de carbono.
- 40 9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es un residuo fenilo que está opcionalmente mono- o di-sustituido, independientemente, por alcoxilo inferior, halógeno, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado o nitró.
- 45 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo heteroaromático estando opcionalmente mono-sustituido por alquilo inferior.
- 50 11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ es fenilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, nitró, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, ciano, alquilsulfonilo inferior, o por un residuo -NR⁷R⁸.
- 55 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde esos sustituyentes adyacentes de un residuo fenilo R⁴ juntos son -O-(CH₂)_p-O- o -(CH₂)₂-C(O)NH-, y p es 2 ó 3.
- 60 13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 12, en donde ambos R⁷ y R⁸ son metilo o ambos R⁷ y R⁸ son etilo.
- 65 14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de cinco miembros conteniendo opcionalmente otro heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, dicho anillo heterocíclico o saturado estando opcionalmente mono-sustituido por alquilo inferior.
- 70 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X es C.
- 75 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X es N.
- 80 17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, seleccionados del grupo consistente en:
- 85 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 90 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 95 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-,
- 100 Butilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 105 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-p-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico,

ES 2 334 565 T3

5 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
10 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-(4-bromo-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
15 Butilamida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
20 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-difluorometoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
25 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-(3-cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
30 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
35 Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
40 Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-difluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
45 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dicloro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
50 Butilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
55 Sec-butilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Ciclohexilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,
60 Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico,
Butilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
65 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 334 565 T3

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 seleccionados del grupo consistente en:

Ciclopropilmetil-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico,

5 (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

co

10 Sec-butilamida del ácido (S)-1-ciclohexilmetil-5-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Ciclohexilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

15 Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

20 Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 ((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30 Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-ciclohexilmetil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

35 Ciclohexilamida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1-(1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-(2,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-(2-ciclopropil-etyl)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45 Ciclohexilamida del ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

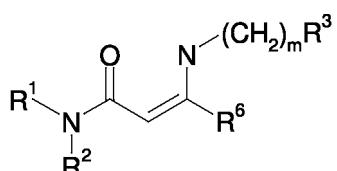
((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-ciclohexilmetil-2-metil-5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 18, cuyo proceso comprende:

(a) donde X es C, reacción de una enamina de fórmula A:

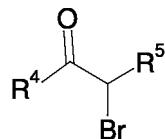
60



65

en donde R¹, R², R³, R⁶ y m son tal como se definen en la reivindicación 1;

con una alfa-bromocetona de fórmula B:

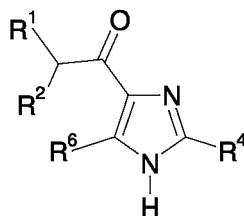


10 en donde R⁴ y R⁵ son tal como se definen en la reivindicación 1; o

(b) donde X es N, alquilación de un imidazol de fórmula F:

15

20



25 en donde R¹, R², R⁴ y R⁶ son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un bromuro de alquilo de fórmula G:

30



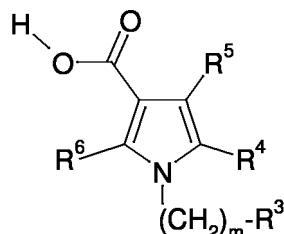
en donde R³ y m son tal como se definen en la reivindicación 1; o

35

(c) donde X es C, reacción de un ácido carboxílico de fórmula N

40

45

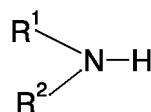


50

en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y m son tal como se definen en la reivindicación 1;

con una amina de fórmula J

55



60

en donde R¹ y R² son tal como se definen en la reivindicación 1;

y, si se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

20. Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

ES 2 334 565 T3

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como sustancias terapéuticas activas.
22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación del receptor CB1.
23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociados con la modulación de los receptores CB1.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65