

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 524**

51 Int. Cl.:

C07D 207/416 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **A61P 15/08** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2005 PCT/US2005/026916**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2006 WO06012642**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2005 E 05803281 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 1773768**

54 Título: **Derivados de pirrol como agentes farmacéuticos**

30 Prioridad:

30.07.2004 US 592469 P
30.07.2004 US 592439 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2019

73 Titular/es:

EXELIXIS, INC. (100.0%)
1851 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502-3010, US

72 Inventor/es:

CANNE BANNEN, LYNNE;
CHEN, JEFF;
DALRYMPLE, LISA, ESTHER;
FLATT, BRENTON, T.;
FORSYTH, TIMOTHY, PATRICK;
GU, XIAO-HUI;
MAC, MORRISON, B.;
MANN, LARRY, W.;
MANN, GRACE;
MARTIN, RICHARD;
MOHAN, RAJU;
MURPHY, BRETT;
NYMAN, MICHAEL, CHARLES;
STEVENS, WILLIAM, C., JR.;
WANG, TIE-LIN;
WANG, YONG y
WU, JASON, H.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 697 524 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrol como agentes farmacéuticos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Campo de la invención

- 5 Se proporcionan compuestos y composiciones para modular la eficacia de receptores y para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedad o trastorno relacionados con la actividad de los receptores.

Antecedentes de la invención

- 10 La superfamilia de los receptores nucleares (RN) comprende más de 150 proteínas diferentes, la mayoría de las cuales se cree que funcionan como factores de transcripción activados por ligando, ejerciendo respuestas biológicas muy diferentes regulando la expresión génica (para una revisión, véase Di Croce et al, EMBO J1 8:6201-6210 (1999); Mangelsdorf, et al Cell 83:825-839 (1995); Perlmann, et al, Cell 90:391-397 (1997)). Los miembros de esta familia incluyen receptores para pequeñas moléculas lipófilas endógenas, tales como hormonas esteroideas, retinoides, vitamina D y hormona tiroidea.

- 15 Los receptores esteroideos clásicos incluyen el receptor de mineralocorticoides (RM) (o receptor de aldosterona), los receptores de estrógenos, RE alfa y RE beta, el receptor de andrógenos (RA), el receptor de progesterona (RP) y el receptor de glucocorticoides (RG). También están estrechamente relacionados estructuralmente los receptores relacionados con estrógenos (RRE) RRE1, RRE2 y RRE3. Los receptores esteroideos llevan a cabo importantes funciones en el cuerpo relacionadas con la homeostasis de la transcripción de electrolitos y el equilibrio del agua, el crecimiento, el desarrollo y la cicatrización de heridas, la fertilidad, respuestas al estrés, función inmunológica y funcionamiento cognitivo (véase, Assay Drug Dev. Technol., 1 (6): 843-52 (2003)). Por consiguiente, los compuestos que modulan (es decir, actúan como antagonistas, agonistas, antagonistas parciales, agonistas parciales) la actividad de los receptores nucleares esteroideos son importantes agentes farmacéuticos que tienen utilidad específica en una serie de métodos, así como para el tratamiento y prevención de una amplia gama de enfermedades y trastornos modulados por la actividad de receptores nucleares esteroideos.

- 20 Los miembros de la subfamilia de los receptores nucleares esteroideos exhiben homología significativa entre sí y poseen dominios de unión a ADN y a ligandos estrechamente relacionados. Dada la estrecha similitud en los dominios de unión a ligando de los receptores nucleares esteroideos, no es sorprendente que muchas moléculas de origen natural y sintéticas posean la capacidad para modular la actividad de más de un receptor nuclear esteroideo. Por ejemplo, los glucocorticoides de origen natural cortisol y corticosterona son capaces de modular tanto el receptor de glucocorticoides como el receptor de mineralocorticoides bajo condiciones fisiológicas.

- 25 Por consiguiente, un enfoque para desarrollar compuestos que son moduladores de los receptores nucleares esteroideos es identificar un andamio químico principal que exhiba un motivo estructural común que proporcione la capacidad de unirse a un receptor nuclear esteroideo, y que en ciertas formas de realización posea la capacidad de modular selectivamente uno o más del resto de receptores nucleares esteroideos. Tales compuestos son útiles para el tratamiento o profilaxis local o sistémica de enfermedades, trastornos y afecciones humanas y veterinarias que están moduladas, o afectadas de otro modo por uno o más receptores nucleares esteroideos, o en las que está implicada actividad de un receptor nuclear esteroideo.

- 30 Un ejemplo bien caracterizado de subfamilia de receptores esteroideos clásicos que es susceptible a este enfoque es el receptor de mineralocorticoides (receptor de aldosterona). El receptor de mineralocorticoides desempeña una función importante en la regulación del equilibrio electrolítico y presión arterial en el cuerpo (Adv. Physiol. Educ., 26(1): 8-20 (2002), y su actividad está modulada *in vivo* mediante la secreción de aldosterona.

- 35 Tradicionalmente, se pensaba que la aldosterona era secretada por la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal en respuesta a angiotensina II, potasio y hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y actuaba principalmente sobre las células epiteliales del riñón y el colon regulando el transporte de sodio y potasio. Más recientemente, se ha apreciado que la aldosterona también es sintetizada por células endoteliales y células del músculo liso vascular (VSMCs), el cerebro, vasos sanguíneos y miocardio donde puede desempeñar una función paracrina o autocrina (Ann. N.Y. Acad. Sci. 970 89-100 (2002)).

- 40 La especificidad tisular para aldosterona es conferida por la expresión local del receptor de mineralocorticoides y por la actividad de 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2(11 β -HSD2), que actúa convirtiendo los glucocorticoides reactivos cortisol y corticosterona en cortisona y 11-deshidrocorticosterona que tienen afinidad significativamente reducida por los RM (Science, 242: 583-585 (1988)).

- 45 En seres humanos, concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona se asocian normalmente con hipertensión, mediada típicamente a través del efecto de la hormona sobre la retención de sodio y el volumen de sangre. La hipertensión afecta a aproximadamente 5 millones de americanos, aproximadamente un tercio de los

cuales son desconocedores de su afección y que no reciben tratamiento. La hipertensión está asociada con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cardíacas y renales, incluyendo insuficiencia cardíaca crónica y congestiva (J. Postgrad. Med. J., 79:634-642 (2003)), insuficiencia renal progresiva (J. Am. Soc. Nephrol., 14:2395-2401 (2003)) e insuficiencia renal crónica y en etapa terminal (Am. J. Kid. Dis., 37 (4): 677-688 (2001)). En estas afecciones, la presión arterial elevada parece potenciar y amplificar el deterioro progresivo en el funcionamiento de órganos en estas enfermedades.

La aldosterona también tiene efectos directos sobre los tejidos cerebral, cardíaco, vascular y renal. En los tejidos cardíaco, vascular y renal, la acción de la aldosterona también puede desempeñar una importante función en el desarrollo y progresión de inflamación, cicatrización y fibrosis (la generación de tejido fibrótico) independientemente de los efectos de la presión arterial (Clin. Cardiol., 23:724-730 (2000); Adv. Physiol. Educ., 26(1): 8-20 (2002); Hypertension, 26:101-111 (1995)).

En el cerebro, la aldosterona se ha asociado con diversas disfunciones cognitivas, y los antagonistas de aldosterona han demostrado ser útiles para mejorar la función cognitiva (solicitud UA2002/0111337), y el tratamiento de disfunciones cognitivas y del estado de ánimo.

En la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), la función cardíaca deteriorada desencadena un tren de mecanismos compensatorios, incluyendo la secreción de aldosterona, que conduce finalmente a un empeoramiento de los síntomas y a una supervivencia reducida (J. Clin. Endo & Meta, 88: (6) 2376-2383 (2003)). Estos cambios son mediados principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático. La activación del SRAA conduce a un incremento en renina, angiotensina II y aldosterona. La angiotensina II actúa como un vasoconstrictor, promueve la producción de aldosterona y estimula la liberación de norepinefrina de los terminales del sistema nervioso simpático aumentando la frecuencia cardíaca. La aldosterona actúa aumentando el volumen de sangre, y por ello la presión arterial, mediante su acción en el riñón para retener sodio.

Aunque el efecto neto de estos factores es restaurar la presión arterial, la mayor resistencia vascular periférica también aumenta la carga contra la cual trabaja el corazón. Finalmente, una mayor presión cardíaca da como resultado el remodelado cardíaco, conduciendo a rigidez pulmonar, edema pulmonar y disnea. Adicionalmente, la vasoconstricción periférica da como resultado un flujo sanguíneo reducido a los músculos esqueléticos contribuyendo a fatiga durante el ejercicio.

Los actuales tratamientos farmacológicos para la ICC están enfocados a aliviar los síntomas de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, ralentizar la progresión de la enfermedad, prevenir la admisión hospitalaria, prolongar la vida activa y reducir la mortalidad. Tales enfoques terapéuticos incluyen el uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA), bloqueantes del receptor beta adrenérgico (bloqueantes beta), antagonistas de AT y bloqueantes del canal de calcio para suprimir los efectos perjudiciales de los mecanismos compensadores neuroendocrinos tales como el SRAA y el sistema nervioso beta adrenérgico (simpático). (Postgrad. Med. J. 79 634-642 (2003)).

Los diuréticos actúan para reducir la retención de agua, reducir la presión arterial y pueden actuar como vasodilatadores para reducir la resistencia circulatoria. Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes beta han mostrado reducir la mortalidad y mejorar la sintomatología en ICC en parte reduciendo los niveles de angiotensina II y aldosterona. Sin embargo, la angiotensina II y aldosterona vuelven típicamente a niveles normales con la terapia crónica. Por consiguiente, los antagonistas del receptor de angiotensina II, que bloquean de forma selectiva el receptor de angiotensina AT1, y los antagonistas de la aldosterona, que bloquean de forma selectiva el receptor de mineralocorticoides, proporcionan beneficio terapéutico significativo para el tratamiento de ICC (Circulation, 100:1056-1064 (1999); N. Eng. J. Med., 341 (10) :709-718 (1999)).

Además de aldosterona y angiotensina II, los canales del calcio desempeñan una función importante en la insuficiencia cardíaca. Tanto en los tejidos vascular como cardíaco, la contracción del músculo liso se produce cuando las células se despolarizan de la entrada de calcio a través de los canales de calcio en la célula. Los bloqueantes del canal del calcio inhiben la contracción muscular y promueven la relajación. En el músculo liso vascular esto tiene como resultado la dilatación del vaso, presión arterial reducida (efecto antihipertensor) y una reducción en la fuerza requerida para bombear sangre por el corazón. Los bloqueantes del canal del calcio también actúan sobre el corazón para mejorar el llenado al promover la relajación del músculo cardíaco en la diástole. Sin embargo, los bloqueantes del canal del calcio también reducen la fuerza de contracción durante la sístole (inotropía negativa) y, por tanto, con frecuencia no son el fármaco de elección para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

La hipertensión no solo es una causa primaria de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cardíacas y renales, sino un factor de riesgo para la progresión de estas enfermedades iniciadas por otros mecanismos tales como aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, diabetes, nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica y enfermedad del riñón poliquístico (J. Am. Soc. Nephrol., 14:2395-2401 (2003)).

En la insuficiencia renal, como con el caso de la insuficiencia cardíaca crónica, una serie de ensayos clínicos han establecido que la interrupción de la cascada de SRAA con inhibidores de la ECA es beneficiosa para limitar la enfermedad renal (Am. J. Kid. Dis., 37 (4): 677-688 (2001)). Estudios adicionales también han establecido que los

antagonistas de aldosterona pueden atenuar la proteinuria y la lesión renal observadas típicamente en la enfermedad renal progresiva y ofrecer beneficio terapéutico adicional comparado con inhibidores de la ECA solos (Hypertension., 31:451-458 (1998)).

Se conocen muchos antagonistas de aldosterona. Por ejemplo, la espironolactona, el primer antagonista de aldosterona aprobado, se ha usado para bloquear el transporte de sodio dependiente de aldosterona en el túbulo distal del riñón con el fin de reducir el edema y tratar la hipertensión esencial y el hiperaldosteronismo primario (F. Mantero et al, Clin. Sci. Mol. Med., 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)). La espironolactona también se usa habitualmente en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con hiperaldosterona tales como cirrosis hepática, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva (F. J. Saunders et al, Aldactone; Spironolactone: A Comprehensive Review, Searle, N.Y. (1978)).

Sin embargo, la espironolactona no es muy selectiva por el RM sobre otros receptores esteroideos, incluyendo los receptores de andrógenos y de progesterona. Esta reactividad cruzada conduce a efectos secundarios no deseados tales como irregularidad menstrual en mujeres y ginecomastia en hombres (Circulation, 107:2512-2518 (2003)).

Eplerenona es un derivado de espironolactona que es más selectivo por el RM que la espironolactona (Nature Reviews, 2: 177-178 (2003)). Sin embargo, eplerenona tiene relativamente poca potencia por el RM, induce hipercalcemia y es eliminado principalmente a través del riñón, haciéndolo inadecuado para pacientes con insuficiencia renal progresiva.

El documento WO 03/016280 describe compuestos que se unen al receptor nuclear NR1H4 y su uso en el tratamiento de enfermedades.

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos moduladores que sean útiles en la prevención, tratamiento y alivio de uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con actividad del receptor de mineralocorticoides. Tales enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, retención de líquidos, edema, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Conn, hipertensión, presión arterial elevada, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatías, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, fibrosis y disfunciones cognitivas.

Compendio de la invención

Se proporcionan compuestos para su uso en composiciones farmacéuticas para modular la actividad de uno o más receptores nucleares de hormonas esteroideas. En una primera realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 2.

En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 3.

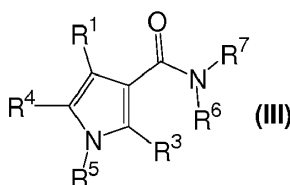
En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 4.

En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 5.

En una sexta realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 6.

En una séptima realización, la invención proporciona un compuesto según la reivindicación 7.

En un octavo aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (III);



según la reivindicación 8.

En un noveno aspecto, la invención proporciona un compuesto que es (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros; o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un décimo aspecto, la invención proporciona un compuesto que es

(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,5-bis-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

(3-metoxi-4-sulfamoiil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; o

5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido

5 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros; o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un undécimo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los aspectos primero a décimo de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un duodécimo aspecto, se proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de los aspectos primero a décimo de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, donde la enfermedad o trastorno está relacionada con cáncer, infertilidad, uno o más síndromes metabólicos, disfunción ósea o del cartílago, disfunción inmunitaria, disfunción cognitiva, presión arterial elevada, cardiopatía, enfermedad renal, fibrosis, disfunción epidérmica o atrofia muscular progresiva.

15 En un aspecto decimotercero, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de cáncer.

En un aspecto decimocuarto, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de infertilidad.

En un aspecto decimoquinto, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de uno o más síndromes metabólicos.

20 En un aspecto decimosexto, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de disfunción ósea o del cartílago.

En un aspecto decimoséptimo, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de disfunción inmunitaria.

25 En un aspecto decimoctavo, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de disfunción cognitiva.

En un aspecto decimonoveno, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de presión arterial elevada.

En un aspecto vigésimo, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de cardiopatía.

30 En un aspecto vigesimoprimer, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de enfermedad renal.

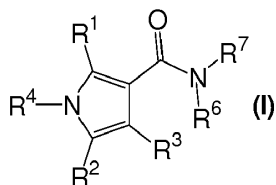
En un aspecto vigesimosegundo, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética.

35 En un aspecto vigesimotercero, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de fibrosis.

En un aspecto vigesimocuarto, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de disfunción epidérmica.

En un aspecto vigesimoquinto, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los aspectos primero a décimo para su uso en el tratamiento de atrofia muscular progresiva.

40 También se describe un compuesto que tiene la fórmula (I):



donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroaralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclicilalquilo sustituido, -OR⁹, -SR⁹, N(R⁹)₂, -C(O)OR⁹ o -C(O)N(R⁹)₂;

R³ es independientemente hidrógeno, halo, ciano, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido u opcionalmente alquino sustituido;

R⁴ es hidrógeno, -C(O)R⁹ o -S(O)₂R⁹;

o R⁴ es alquilo, alqueno o alquino, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo, nitro, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -N(R⁹)₂, -CN, -C(O)R⁹, -C(S)R⁹, -C(NR⁹)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(S)OR⁹, -C(NR⁹)OR⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -C(S)N(R⁹)₂, -C(NR⁹)N(R⁹)₂, -C(O)SR⁹, -C(S)SR⁹, -C(NR⁹)SR⁹, -S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)N=C(R⁹)₂, -S(O)_tN(R⁹)C(O)R¹⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)C(O)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -N(R⁹)C(O)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)OR¹⁰, -N(R⁹)C(O)SR¹⁰, -N(R⁹)C(NR⁹)SR¹⁰, -N(R⁹)C(S)SR¹⁰, -N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂, -N(R⁹)S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -OC(O)R¹⁰, -OC(NR⁹)R¹⁰, -OC(S)R¹⁰, -OC(O)OR¹⁰, -OC(NR⁹)OR¹⁰, -OC(S)OR¹⁰, -OC(O)SR⁹, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(NR⁹)N(R⁹)₂, -OC(S)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(O)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(O)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(S)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(O)SR⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)SR⁹ y -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)SR⁹;

o R⁴ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, nitro, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente cicloalqueno sustituido, opcionalmente cicloalquenalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente aralqueno sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclicilalquilo sustituido, opcionalmente heterociclicilalqueno sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroaralquilo sustituido, opcionalmente heteroaralqueno sustituido, -R⁸-OR⁹, -R⁸-SR⁹, -R⁸-S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-CN, -R⁸-C(O)R⁹, -R⁸-C(S)R⁹, -R⁸-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(S)OR⁹, -R⁸-C(NR⁹)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)SR⁹, -R⁸-C(S)SR⁹, -R⁸-C(NR⁹)SR⁹, -R⁸-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N=C(R⁹)₂, -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)R¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)OR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(S)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-OC(O)R¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)R¹⁰, -R⁸-OC(S)R¹⁰, -R⁸-OC(O)OR¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)OR¹⁰, -R⁸-OC(S)OR¹⁰, -R⁸-OC(O)SR⁹, -R⁸-OC(O)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)SR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)SR⁹ y -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)SR⁹;

R⁶ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es alquilo, alqueno o alquino, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -N(R¹⁴)₂, -CN, -C(O)R¹⁴, -C(S)R¹⁴, -C(NR¹⁴)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(S)OR¹⁴, -C(NR¹⁴)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -C(S)N(R¹⁴)₂, -C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -C(O)SR¹⁴, -C(S)SR¹⁴, -C(NR¹⁴)SR¹⁴, -S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)N=C(R¹⁴)₂, -S(O)_tN(R¹⁴)C(O)R¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R¹⁴)C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -N(R¹⁴)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(NR¹⁴)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(S)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(S)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -OC(O)R¹⁵, -OC(NR¹⁴)R¹⁵, -OC(S)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁵, -OC(NR¹⁴)OR¹⁵, -OC(S)OR¹⁵, -OC(O)SR¹⁴, -OC(O)N(R¹⁴)₂, -OC(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -OC(S)N(R¹⁴)₂, -C(O)-R¹⁶-C(O)R¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(S)R¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)R¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(O)OR¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(S)OR¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)OR¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(O)N(R¹⁴)₂, -C(O)-R¹⁶-C(S)N(R¹⁴)₂, -C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -C(O)-R¹⁶-C(O)SR¹⁴, -C(O)-R¹⁶-C(S)SR¹⁴ y -C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)SR¹⁴;

o R⁷ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, dioxo, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente cicloalqueno sustituido, opcionalmente cicloalquenalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente aralqueno sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclicilalquilo sustituido, opcionalmente heterociclicilalqueno sustituido, opcionalmente heteroarilo

sustituido, opcionalmente heteroaralquilo e sustituido, opcionalmente heteroaralqueno sustituido, $-R^{13}-OR^{14}$, $-R^{13}-SR^{14}$, $-R^{13}-S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-N(R^{14})_2$, $-R^{13}-CN$, $-R^{13}-C(O)R^{14}$, $-R^{13}-C(S)R^{14}$, $R^{13}-C(NR^{14})R^{14}$, $-R^{13}-C(O)OR^{14}$, $-R^{13}-C(S)OR^{14}$, $-R^{13}-C(NR^{14})OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(S)N(R^{14})_2$,

5 $-R^{13}-C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)SR^{14}$, $-R^{13}-C(S)SR^{14}$, $-R^{13}-C(NR^{14})SR^{14}$, $-R^{13}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})N(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})N=C(R^{14})_2$, $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})C(O)R^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)OR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)SR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(NR^{14})SR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(S)SR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-OC(O)R^{15}$, $-R^{13}-OC(NR^{14})R^{15}$, $-R^{13}-OC(S)R^{15}$, $-R^{13}-OC(O)OR^{15}$, $-R^{13}-OC(NR^{14})OR^{15}$, $-R^{13}-OC(S)OR^{15}$, $-R^{13}-OC(O)SR^{14}$, $-R^{13}-OC(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-OC(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-OC(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)R^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-CR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})R^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)SR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)SR^{14}$ y $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})SR^{14}$,

15 donde cada R^8 y R^{13} son independientemente un enlace directo, opcionalmente una cadena alqueno lineal o ramificada sustituida, opcionalmente una cadena alqueno lineal o ramificada sustituida;

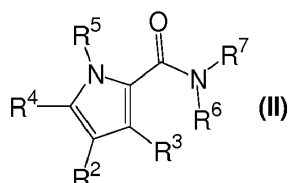
donde cada R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterocicliclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido y opcionalmente heteroaralquilo sustituido; o dos R^9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo sustituido;

donde cada R^{14} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterocicliclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido y opcionalmente heteroaralquilo sustituido; o dos R^{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo sustituido; donde cada R^{10} y R^{15} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterocicliclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido y opcionalmente heteroaralquilo sustituido;

donde cada R^{11} y R^{16} son independientemente una cadena alqueno lineal u opcionalmente ramificada sustituida u opcionalmente una cadena alqueno lineal o ramificada sustituida; y

como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros; o como un solvato o polimorfo; o como un profármaco; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (II);



donde:

R^2 es independientemente hidrógeno, halo, ciano, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroaralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterocicliclalquilo sustituido, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)OR^9$ o $-C(O)N(R^9)_2$;

R^3 es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno; $-C(O)R^9$ o $-S(O)_2R^9$; o R^4 es alquilo, alqueno o alquino, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo, nitro, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^9)_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(S)R^9$, $-C(NR^9)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(S)OR^9$, $-C(NR^9)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(S)N(R^9)_2$, $-C(NR^9)N(R^9)_2$, $-C(O)SR^9$, $-C(S)SR^9$, $-C(NR^9)SR^9$, $-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2),

-S(O)_tN(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R⁹)N=C(R⁹)₂, -S(O)_tN(R⁹)C(O)R¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -N(R⁹)C(O)R¹⁰, -N(R⁹)C(O)OR¹⁰, -N(R⁹)C(O)SR¹⁰, -N(R⁹)C(NR⁹)SR¹⁰, -N(R⁹)C(S)SR¹⁰, -N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂, -N(R⁹)S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -OC(O)R¹⁰, -OC(NR⁹)R¹⁰, -OC(S)R¹⁰, -OC(O)OR¹⁰, -OC(NR⁹)OR¹⁰, -OC(S)OR¹⁰, -OC(O)SR⁹, -OC(O)N(R⁹)₂, -OC(NR⁹)N(R⁹)₂, -OC(S)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(O)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)R⁹, -C(O)-R¹¹-C(O)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)OR⁹, -C(O)-R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(S)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -C(O)-R¹¹-C(O)SR⁹, -C(O)-R¹¹-C(S)SR⁹ y -C(O)-R¹¹-C(NR⁹)SR⁹;

o R⁴ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralqueno opcionalmente sustituido, -R⁸-OR⁹, -R⁸-SR⁹, -R⁸-S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-CN, -R⁸-C(O)R⁹, -R⁸-C(S)R⁹, -R⁸-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(S)OR⁹, -R⁸-C(NR⁹)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)SR⁹, -R⁸-C(S)SR⁹, -R⁸-C(NR⁹)SR⁹, -R⁸-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N=C(R⁹)₂, -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)R¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)OR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(S)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-OC(O)R¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)R¹⁰, -R⁸-OC(S)R¹⁰, -R⁸-OC(O)OR¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)OR¹⁰, -R⁸-OC(S)OR¹⁰, -R⁸-OC(O)SR⁹, -R⁸-OC(O)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)SR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)SR⁹ y -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)SR⁹;

R⁵ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -C(O)R⁹ o -S(O)₂R⁹;

R⁶ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es alquilo, alqueno o alquino, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -N(R¹⁴)₂, -CN, -C(O)R¹⁴, -C(S)R¹⁴, -C(NR¹⁴)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(S)OR¹⁴, -C(NR¹⁴)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -C(S)N(R¹⁴)₂, -C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -C(O)SR¹⁴, -C(S)SR¹⁴, -C(NR¹⁴)SR¹⁴, -S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R¹⁴)N=C(R¹⁴)₂, -S(O)_tN(R¹⁴)C(O)R¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -N(R¹⁴)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(NR¹⁴)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(S)SR¹⁵, -N(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(S)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -OC(O)R¹⁵, -OC(NR¹⁴)R¹⁵, -OC(S)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁵, -OC(NR¹⁴)OR¹⁵, -OC(S)OR¹⁵, -OC(O)SR¹⁴, -OC(O)N(R¹⁴)₂, -OC(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -OC(S)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(O)R¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(S)R¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)R¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(O)OR¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(S)OR¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)OR¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(S)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(O)SR¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(S)SR¹⁴ y -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(NR¹⁴)SR¹⁴;

o R⁷ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, dioxo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralqueno opcionalmente sustituido, -R¹³-OR¹⁴, -R¹³-SR¹⁴, -R¹³-S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R¹³-N(R¹⁴)₂, -R¹³-CN, -R¹³-C(O)R¹⁴, -R¹³-C(S)R¹⁴, -R¹³-C(NR¹⁴)R¹⁴, -R¹³-C(O)OR¹⁴, -R¹³-C(S)OR¹⁴, -R¹³-C(NR¹⁴)OR¹⁴, -R¹³-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(S)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)SR¹⁴, -R¹³-C(S)SR¹⁴, -R¹³-C(NR¹⁴)SR¹⁴, -R¹³-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)N=C(R¹⁴)₂, -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)C(O)R¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(O)R¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(O)SR¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(NR¹⁴)SR¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(S)SR¹⁵, -R¹³-N(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹³-N(R¹⁴)C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -R¹³-N(R¹⁴)C(S)N(R¹⁴)₂, -R¹³-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R¹³-OC(O)R¹⁵, -R¹³-OC(NR¹⁴)R¹⁵, -R¹³-OC(S)R¹⁵, -R¹³-OC(O)OR¹⁵, -R¹³-OC(NR¹⁴)OR¹⁵, -R¹³-OC(S)OR¹⁵, -R¹³-OC(O)SR¹⁴, -R¹³-OC(O)N(R¹⁴)₂, -R¹³-OC(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂, -R¹³-OC(S)N(R¹⁴)₂, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(O)R¹⁴, -R¹³-C(O)-R¹⁶-C(S)R¹⁴,

$-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})R^{14}$, $-R^{13}C(O)-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})OR^{14}$,
 $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)SR^{14}$,
 $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)SR^{14}$ y $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})SR^{14}$;

5 donde cada R^8 y R^{13} son independientemente un enlace directo, opcionalmente una cadena alquileo lineal o ramificada sustituida, opcionalmente una cadena alquilenilo lineal o ramificada sustituida;

10 donde cada R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o dos R^9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

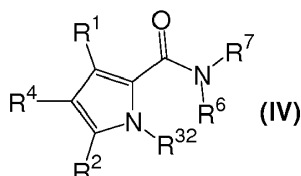
15 donde cada R^{14} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o dos R^{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 donde cada R^{10} y R^{15} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

25 donde cada R^{11} y R^{16} son independientemente opcionalmente una cadena alquileo lineal o ramificada sustituida u opcionalmente una cadena alquilenilo lineal o ramificada sustituida;

25 como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros; o como un solvato o polimorfo; o como un profármaco; o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen compuestos de fórmula (IV);



donde:

30 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)OR^9$ o $-C(O)N(R^9)_2$;

35 R^4 es hidrógeno;

40 o R^4 es alquilo, alquenuilo o alquinilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^9)_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-C(S)R^9$, $-C(NR^9)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(S)OR^9$, $-C(NR^9)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(S)N(R^9)_2$, $-C(NR^9)N(R^9)_2$, $-C(OSR^9)$, $-C(S)SR^9$, $-C(NR^9)SR^9$, $-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^9)N(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^9)N=C(R^9)_2$, $-S(O)_tN(R^9)C(O)R^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)C(O)N(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^9)C(O)R^{10}$, $-N(R^9)C(O)OR^{10}$, $-N(R^9)C(O)SR^{10}$, $-N(R^9)C(NR^9)SR^{10}$, $-N(R^9)C(S)SR^{10}$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(S)N(R^9)_2$, $-N(R^9)S(O)_tR^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-OC(O)R^{10}$, $-OC(NR^9)R^{10}$, $-OC(S)R^{10}$, $-OC(O)OR^{10}$, $-OC(NR^9)OR^{10}$, $-OC(S)OR^{10}$, $-OC(O)SR^9$, $-OC(O)N(R^9)_2$, $-OC(NR^9)N(R^9)_2$, $-OC(S)N(R^9)_2$, $-C(O)-R^{11}-C(O)R^9$, $-C(O)-R^{11}-C(S)R^9$, $-C(O)-R^{11}-C(NR^9)R^9$, $-C(O)-R^{11}-C(O)OR^9$, $-C(O)-R^{11}-C(S)OR^9$, $-C(O)-R^{11}-C(NR^9)OR^9$, $-C(O)-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)-R^{11}-C(S)N(R^9)_2$, $-C(O)-R^{11}-C(NR^9)N(R^9)_2$, $-C(O)-R^{11}-C(O)SR^9$, $-C(O)-R^{11}-C(S)SR^9$ y $-C(O)-R^{11}-C(NR^9)SR^9$;

50 o R^4 es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenuilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenuilo, haloalcoxi, nitro, opcionalmente cicloalquilo sustituido,

opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquenilo sustituido, opcionalmente cicloalquenilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente aralquenilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterocicilalquilo sustituido, opcionalmente heterocicilalquenilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroaralquilo sustituido, opcionalmente heteroaralquenilo sustituido, $-R^8-OR^9$, $-R^8-SR^9$, $-R^8-S(O)_tR^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-CN$, $-R^8-C(O)R^9$, $-R^8-C(S)R^9$, $-R^8-C(NR^9)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(S)OR^9$, $-R^8-C(NR^9)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-R^8-C(S)N(R^9)_2$, $-R^8-C(NR^9)N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)SR^9$, $-R^8-C(S)SR^9$, $-R^8-C(NR^9)SR^9$, $-R^8-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)N(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)N=C(R^9)_2$, $-R^8-S(O)_tN(R^9)C(O)R^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-S(O)_tN(R^9)C(O)N(R^9)_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(O)R^{10}$, $-R^8-N(R^9)C(O)OR^{10}$, $-R^8-N(R^9)C(O)SR^{10}$, $-R^8-N(R^9)C(NR^9)SR^{10}$, $-R^8-N(R^9)C(S)SR^{10}$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^{10}$ (donde t es 1 o 2), $-R^8-OC(O)R^{10}$, $-R^8-OC(NR^9)R^{10}$, $-R^8-OC(S)R^{10}$, $-R^8-OC(O)OR^{10}$, $-R^8-OC(NR^9)OR^{10}$, $-R^8-OC(S)OR^{10}$, $-R^8-OC(O)SR^9$, $-R^8-OC(O)N(R^9)_2$, $-R^8-OC(NR^9)N(R^9)_2$, $-R^8-OC(S)N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(O)R^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(S)R^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(NR^9)R^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(S)OR^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(NR^9)OR^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(S)N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(NR^9)N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(O)SR^9$, $-R^8-C(O)-R^{11}-C(S)SR^9$ y $-R^8-C(O)-R^{11}-C(NR^9)SR^9$;

R^6 es hidrógeno u opcionalmente alquilo sustituido;

cada R^7 es alquilo, alquenilo o alquinilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^{14})_2$, $-CN$, $-C(O)R^{14}$, $-C(S)R^{14}$, $-C(NR^{14})R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(NR^{14})OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-C(S)N(R^{14})_2$, $-C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-C(O)SR^{14}$, $-C(S)SR^{14}$, $-C(NR^{14})SR^{14}$, $-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^{14})N=C(R^{14})_2$, $-S(O)_tN(R^{14})C(O)R^{15}$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-N(R^{14})C(O)OR^{15}$, $-N(R^{14})C(S)OR^{15}$, $-N(R^{14})C(NR^{14})SR^{15}$, $-N(R^{14})C(S)SR^{15}$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(S)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-OC(O)R^{15}$, $-OC(NR^{14})R^{15}$, $-OC(S)R^{15}$, $-OC(O)OR^{15}$, $-OC(NR^{14})OR^{15}$, $-OC(S)OR^{15}$, $-OC(O)SR^{14}$, $-OC(O)N(R^{14})_2$, $-OC(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-OC(S)N(R^{14})_2$, $-C(O)-R^{16}-C(O)R^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(S)R^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})R^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(S)OR^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})OR^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-C(O)-R^{16}-C(S)N(R^{14})_2$, $-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-C(O)-R^{16}-C(O)SR^{14}$, $-C(O)-R^{16}-C(S)SR^{14}$ y $-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})SR^{14}$;

o cada R^7 es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, nitro, dioxo, cicloalquilu opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilu opcionalmente sustituido, cicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, arilu opcionalmente sustituido, aralquilu opcionalmente sustituido, aralquenilu opcionalmente sustituido, heterocicililu opcionalmente sustituido, heterocicilalquilu opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilu opcionalmente sustituido, heteroarilu opcionalmente sustituido, heteroaralquilu opcionalmente sustituido, heteroaralquenilu opcionalmente sustituido, $-R^{13}-OR^{14}$, $-R^{13}-SR^{14}$, $-R^{13}-S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-N(R^{14})_2$, $-R^{13}-CN$, $-R^{13}-C(O)R^{14}$, $-R^{13}-C(S)R^{14}$, $-R^{13}-C(NR^{14})R^{14}$, $-R^{13}-C(O)OR^{14}$, $-R^{13}-C(S)OR^{14}$, $-R^{13}-C(NR^{14})OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)SR^{14}$, $-R^{13}-C(S)SR^{14}$, $-R^{13}-C(NR^{14})SR^{14}$, $-R^{13}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})N=C(R^{14})_2$, $-R^{13}-S(O)_tN(R^{14})C(O)R^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)OR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(S)OR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(NR^{14})SR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(S)SR^{15}$, $-R^{13}-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-N(R^{14})S(O)_tR^{15}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{13}-OC(O)R^{15}$, $-R^{13}-OC(NR^{14})R^{15}$, $-R^{13}-OC(S)R^{15}$, $-R^{13}-OC(O)OR^{15}$, $-R^{13}-OC(NR^{14})OR^{15}$, $-R^{13}-OC(S)OR^{15}$, $-R^{13}-OC(O)SR^{14}$, $-R^{13}-OC(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-OC(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-OC(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)R^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)R^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})R^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})OR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})N(R^{14})_2$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(O)SR^{14}$, $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(S)SR^{14}$ y $-R^{13}-C(O)-R^{16}-C(NR^{14})SR^{14}$;

donde cada R^8 y R^{13} son independientemente un enlace directo, opcionalmente una cadena alquileo lineal o ramificada sustituida, opcionalmente una cadena alquenileno lineal o ramificada sustituida;

donde cada R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilu opcionalmente sustituido, alquenilu opcionalmente sustituido, alquinilu opcionalmente sustituido, cicloalquilu opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, arilu opcionalmente sustituido, aralquilu opcionalmente sustituido, heterocicililu opcionalmente sustituido, heterocicilalquilu opcionalmente sustituido, heteroarilu opcionalmente sustituido y heteroaralquilu opcionalmente sustituido; o dos R^9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicililu opcionalmente sustituido;

donde cada R^{14} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilu opcionalmente sustituido, alquenilu opcionalmente sustituido, alquinilu opcionalmente sustituido, cicloalquilu opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilu opcionalmente sustituido, aralquilu opcionalmente

sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicllalquilu opcionalmente sustituido, heteroarilu opcionalmente sustituido y heteroaralquilu opcionalmente sustituido; o dos R¹⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 donde cada R¹⁰ y R¹⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilu opcionalmente sustituido, alquenilu opcionalmente sustituido, alquinilu opcionalmente sustituido, cicloalquilu opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilu opcionalmente sustituido, arilu opcionalmente sustituido, aralquilu opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicllalquilu opcionalmente sustituido, heteroarilu opcionalmente sustituido y heteroaralquilu opcionalmente sustituido;

10 donde cada R¹¹ y R¹⁶ son independientemente opcionalmente una cadena alquileo lineal o ramificada sustituida u opcionalmente una cadena alquenileno lineal o ramificada sustituida; y R³² es independientemente hidrógeno, halo, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alquenilo sustituido u opcionalmente alquinilo sustituido;

como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros; o como un solvato o polimorfo; o como un profármaco; o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Tales compuestos pueden unirse a uno o más receptores nucleares esteroideos con alta afinidad y modular su actividad. Típicamente, tales compuestos exhiben una CE₅₀ o CI₅₀ menor de 10 µM, y en determinadas formas de realización, menor de aproximadamente 1 µM, 0,5 µM, 250 nM, 100 nM o 50 nM. En un aspecto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son selectivos por un receptor nuclear específico, es decir, son al menos 10, o en otro aspecto, al menos 100 veces más potentes, medido por cualquiera de los ensayos *in vitro* descritos en la presente memoria, en la unión al receptor nuclear esteroideo deseado que a cualquier otro receptor esteroideo.

20 También se describe en el presente documento cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo sin limitación sales, ésteres, enol éteres, solvatos, hidratos, polimorfos y profármacos de los compuestos descritos. También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento local o sistémico o profilaxis de enfermedades, trastornos o afecciones humanas o veterinarias moduladas o
25 afectadas de otro modo por uno o más receptores nucleares esteroideos, o en los que está implicada la actividad de un receptor nuclear esteroideo, como se define en el presente documento.

También se describen composiciones farmacéuticas para la administración por una vía adecuada y medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprenden al menos un portador farmacéutico,
30 vehículo, ligante, diluyente, disgregante, lubricante, deslizante, edulcorante o aromatizante. Tales composiciones farmacéuticas pueden liberar cantidades efectivas para el tratamiento, prevención, o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que son modulados o afectados de otro modo por uno o más receptores nucleares esteroideos, o en los que está implicada la afinidad de un receptor nuclear esteroideo. Tales enfermedades o trastornos incluyen, sin limitación:

35 a) Enfermedades o trastornos asociados con un exceso o déficit de ligandos de receptores esteroideos, o actividad de receptor esteroideo, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, síndrome de Conn, síndrome de Turner, terapias de reposición hormonal, menopausia, hipogonadismo, somatopausia, andropausia y viropausia;

40 b) Enfermedades o trastornos relacionados con cáncer, incluyendo cánceres dependientes de hormonas tales como cáncer de mama (patente de Estados Unidos número 6,306,832), cáncer de próstata (patente de Estados Unidos número 5,656,651), hiperplasia prostática benigna (patente de Estados Unidos número 5,656,651), cáncer de ovario, cáncer de endometrio (patente de Estados Unidos número 6,593,322), leucemia (patente de Estados Unidos número 6,696,459) y linfoma (patente de Estados Unidos número 6,667,299);

45 c) Enfermedades o trastornos relacionados con infertilidad incluyendo endometriosis, el control de la menstruación, sangrado uterino disfuncional, dismenorrea, endometriosis, meningiomas, leiomiomas (fibroides uterinos), inducción del parto (patente de Estados Unidos número 6,358,947; patente de Estados Unidos número 5,843,933) y como moduladores de la fertilidad masculina y femenina (por ejemplo, como anticonceptivos y agentes para el control gestacional);

50 e) Enfermedades o trastornos relacionados con síndromes metabólicos incluyendo síndrome X, hiperglucemia, insensibilidad a la insulina, diabetes, obesidad, almacenamiento o distribución de la grasa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis e hiperuricemia (patente de Estados Unidos número 6,699,893, patente de Estados Unidos número 6,680,310; patente de Estados Unidos número 6,593,480; solicitud de patente de Estados Unidos número 2003/0028910);

55 f) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción ósea o del cartílago, incluyendo osteoporosis, fragilidad, densidad ósea reducida e hipercalcemia (patente de Estados Unidos número 6,686,351; patente de Estados Unidos número 6,660,468; solicitud de los Estados Unidos número 2002/0187953);

- g) Enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con disfunción inmunitaria, incluyendo inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de tejidos, cicatrización de heridas, alergias, enfermedad inflamatoria del intestino, Lupus Eritematoso, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis (patente de Estados Unidos número 6,699,893; patente de Estados Unidos número 6,380,223; patente de Estados Unidos número 6,716,829);
- h) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción cognitiva, incluyendo, psicosis, trastorno cognitivo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno de la personalidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer (patente de Estados Unidos número 6,620,802; patente de Estados Unidos número 6,734,211);
- i) Enfermedades o trastornos relacionados con presión arterial elevada, incluyendo retención de líquidos, edema, enfermedad cardiovascular e hipertensión (patente de Estados Unidos número 6,608,047);
- j) Enfermedades o trastornos relacionados cardiopatías, incluyendo cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, disfunción diastólica, necrosis miocárdica, congestión venosa pulmonar, fibrilación auricular, infarto de miocardio, fibrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca crónica (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);
- k) Enfermedades o trastornos relacionados con enfermedad renal, incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, enfermedad del riñón poliquístico, nefropatía no diabética y enfermedad renal crónica; (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);
- l) Enfermedades o trastornos relacionados con fibrosis (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);
- m) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción epidérmica incluyendo acné, hirsutismo, alopecia y atrofia cutánea;
- n) Enfermedades o trastornos relacionados con atrofia muscular progresiva, masa muscular reducida, velocidad metabólica y baja relación masa muscular a grasa.
- También se describen métodos para modular la actividad de uno o más receptores nucleares esteroideos en una célula, tejido o en todo el organismo, usando los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales métodos también incluyen métodos de anticoncepción, métodos para regular el crecimiento piloso, métodos para regular la masa muscular, métodos para inducir pérdida de peso, métodos para regular la deposición o distribución de grasa, métodos para estimular la velocidad metabólica, métodos para alterar la relación masa muscular a grasa, métodos para regular el desarrollo y crecimiento de tejido epidérmico, métodos para regular la función cognitiva, métodos para regular el balance de electrolitos, métodos para regular la presión arterial y métodos para regular la función inmunológica.
- También se describen en el presente documento terapias de combinación que usan uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una amplia diversidad de terapias de combinación para tratar las enfermedades y trastornos descritos antes. Así, los compuestos y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.
- Por ejemplo, tales agentes farmacéuticos adicionales pueden incluir uno o más de los siguientes: inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, agentes contra el cáncer, anticoagulantes, antiarrítmicos, agentes antiinflamatorios, bloqueantes beta, antagonistas del canal del calcio, agentes moduladores de los lípidos, antagonistas de citocinas, medicamentos de digitalina (*Digitalis*), diuréticos, bloqueantes de endotelina, eritropoyetina, vasodilatadores y agentes hipoglucemiantes.
- El compuesto o composición proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento y uno o más de los agentes anteriores.
- En la práctica de los métodos descritos en el presente documento, se administran a un individuo que presenta los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente efectivas de los compuestos, que se formulan para liberación sistémica, incluyendo parenteral, oral o intravenosa, o para aplicación local o tópica. Las cantidades son efectivas para aliviar o eliminar uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos.
- También se describen en el presente documento artículos de fabricación que comprenden un compuesto o composición, proporcionados en el presente documento, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos; material de envasado; y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o un derivado farmacéuticamente

aceptable de los mismos, se usa para modular la actividad de un receptor nuclear esteroideo, o para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por un receptor nuclear esteroideo, o enfermedades o trastornos en los cuales está implicada actividad de un receptor nuclear esteroideo.

Descripción detallada de la invención

5 A. Definiciones

A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que habitualmente se entiende por un experto medio en la técnica a la que pertenece la invención. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, prevalecerán los de esta sección.

10 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene o no insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo) y similares.

15 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares.

20 “Alquinilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un triple enlace, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-ililo y similares. “Alquilenilo” y “cadena alquilenilo” se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena alquilenilo puede estar unida al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera en la cadena.

25 “Alquenileno” o “cadena alquenileno” se refieren a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, donde la insaturación está presente solo como dobles enlaces y donde el doble enlace puede existir entre dos átomos de carbono cualesquiera en la cadena, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena alquenileno puede estar unida al resto de la molécula a través de dos carbonos en la cadena. “Alcoxi” se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es alquilo o haloalquilo. Un “alcoxi opcionalmente sustituido” se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

35 “Alquinileno” o “cadena alquinileno” se refieren a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, donde la insaturación está presente solo como triples enlaces y donde el triple enlace puede existir entre dos átomos de carbono cualesquiera en la cadena, por ejemplo etinileno, prop-1-inileno, but-2-inileno, pent-1-inileno, pent-3-inileno y similares. La cadena alquinileno puede estar unida al resto de la molécula a través de dos carbonos cualesquiera en la cadena.

Tal como se usa en el presente documento, “amidino” se refiere a un radical que tiene la fórmula -C(=NR)N(R')R” donde R, R' y R” son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

40 “Amino” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R” donde R' y R” son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Un “aminu opcionalmente sustituido” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R” donde uno o ambos de R' y R” son alquilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

45 “Receptor de andrógenos” o “RA” se refiere a todas las isoformas de mamífero, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear. Formas representativas incluyen, humana, (número de acceso GenBank, P10275, rata, (número de acceso GenBank P15207), ratón (número de acceso GenBank P19091) y conejo (número de acceso GenBank P49699).

50 “Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina” o “inhibidores de la ECA” se refiere a factores que reducen la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Un grupo representativo de inhibidores de la ECA incluye los siguientes compuestos: AB-103, ancovenina, benazeprilat, BRL-36378, BW-A575C, CGS-13928C, CL-242817, CV-5975, Equaten, EU-4865, EU-4867, EU-5476, foroximitina, FPL 66564, FR-900456, Hoe-065, 15B2, indolapril, cetometilureas, KRI-1177, KRI-1230, L-681176, libenzapril, MCD, MDL-27088, MDL-27467A, moveltipril, MS-41, nicotianamina, pentopril, fenaceina, pivopril, rentiapril, RG-5975, RG-6134, RG-6207, RGH-0399, ROO-911, RS-10085-197, RS-2039, RS 5139, RS 86127, RU-44403, S-8308, SA-291, espiraprilat, SQ-26900, SQ-28084, SQ-28370, SQ-28940, SQ-31440, Synecor, utibapril, WF-10129, Wy-44221, Wy-44655, Y-23785, Yisum P-0154, zabicipril, Asahi Brewery AB-47, alatriopril, BMS 182657, Asahi Chemical C-111, Asahi Chemical C-112, Dainippon

- DU-1777, mixanpril, Prentilo, zofenoprilat, ácido 1-(-(1-carboxi-6-(4-piperidinil)hexil)amino)-1-oxopropil octahidro-1H-indol-2-carboxílico, Bioproject BP1,137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, perindoprilat y Servier S-5590, alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasina acetato, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilat y espirapril. Un grupo de inhibidores de la ECA de gran interés incluye los siguientes compuestos: alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasina acetato, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilat y espirapril.
- 5 “Bloqueantes de angiotensina II” o “antagonistas de AT1” se refiere a factores que actúan para reducir la unión de angiotensina II al receptor de angiotensina II. Un grupo de antagonistas de AT1 de alto interés incluye los siguientes compuestos: Atacand (candesartán cilexetilo), Avapro (irbesartán), Cozaar (losartán), Diovan (valsartán), Micardis (telmisartán) y Teveten (eprosartán mesilato).
- 10 “Agentes anticancerígenos” se refiere a antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulo (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalano, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosurea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas) o cualquier otro agente citotóxico, (estramustina fosfato, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas y radioterapia.
- 15 20 “Anticoagulantes” se refiere a factores que actúan para reducir la capacidad de coagulación de la sangre. Ejemplos disponibles en los Estados Unidos incluyen, sin limitación, los nombres comerciales: Coumadin (warfarina) y Miradon (anisinidiona).
- 25 “Antiarrítmicos” se refiere a factores que actúan para reducir ritmos cardíacos anómalos. Ejemplos disponibles en los Estados Unidos incluyen, sin limitación, los nombres comerciales: Betapace (sotalol), Cardizem (diltiazem), Cordarone (amiodarona), Covera (verapamilo), Inderal (propranolol), Isoptin (verapamilo), Pacerone (amiodarona), Ethmozine (moricizina), Lopressor (metoprolol), Mexilit (mexiletina), Norpace (disopiramida), Procanbid (procainamida), Pronestyl (procainamida), Quinaglute Dura-tabs (quinidina gluconato), Quinidex Extentabs (quinidina sulfato), Rythmol (propafenona), Tambocor (flecainida), Tenormin (atenolol), Tiazac (diltiazem), Tikosyn (dofetilida), Tonocard (tocainida) y Toprol XL (metoprolol).
- 30 “Agentes antiinflamatorios” se refiere a inhibidores de metaloproteínasa de la matriz, inhibidores de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, moléculas anti-TNF, receptores solubles de TNF e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como inhibidores de la síntesis de prostaglandina (por ejemplo, colina salicilato de magnesio, ácido salicilalílico), inhibidores de COX-1 o COX-2, o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o cortisona.
- 35 “Ariolo” se refiere a un radical de sistema de anillo carbocíclico donde al menos uno de los anillos es aromático. El ariolo puede ser totalmente aromático, ejemplos de los cuales son fenilo, naftilo, antracenilo, acenaftilenilo, azuleno, fluorenilo, indenilo y pirenilo. El ariolo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, ejemplos de los cuales son acenafeno, indeno y fluoreno.
- 40 “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define antes, sustituido con R_b , un radical ariolo, como se define antes, por ejemplo, bencilo. Tanto los radicales alquilo y ariolo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.
- “Aralcoxi” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aR_b$ donde $-R_aR_b$ es un radical aralquilo como se define antes. Tanto los radicales alquilo y ariolo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.
- 45 “Aterosclerosis” se refiere al proceso mediante el cual se forman placas ateroscleróticas en el interior del revestimiento interno de la pared arterial que conduce a enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas pueden ser reconocidas y comprendidas por profesionales en práctica en campos relevantes de la medicina, e incluyen, sin limitación, reestenosis, cardiopatía coronaria (también conocida como cardiopatía de las arterias coronarias o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular incluyendo, apoplejía isquémica, demencia multifarcto y enfermedad de los vasos periféricos, incluyendo claudicación intermitente y disfunción eréctil.
- 50 “Bloqueantes beta” se refiere a factores que actúan para reducir la actividad del sistema nervioso simpático. Bloqueantes beta actúan típicamente para bloquear de forma selectiva el receptor β -adrenérgico, pero en algunos casos también bloquean la actividad del adrenorreceptor α_1 . Bloqueantes beta representativos incluyen los siguientes Acc 9369, AMO-140, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bucindolol, bunitrolol, butofilolol, betaxolol, capsinolol, carazolol, CP-331684, carteolol, carvedilol, celiprolol, cloranolol, diprafenona, ersentilida, esmolol, esprolol, Fr-172516, indenolol, ISV-208, L-653328, labetalol, laniolol, levobunolol, LM-2616, levoprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol,
- 55

nebivolol, nifenalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, S-atenolol, SB-226552, SR-58894A, SR-59230A, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, Toprol, TZC-5665, UK-1745, xamoterol y viskenit y YM-430. Un grupo de bloqueantes beta de alto interés incluye los siguientes compuestos Betapace (sotalol), Blocadren (timolol), Brevibloc (esmolol), Cartrol (carteolol), Coreg (carvedilol), Corgard (nadolol), Inderal (propranolol), Inderal-LA (propranolol), Kerlone (betaxolol), Levatol (penbutolol), Lopressor (metoprolol), Normodyne (labetalol), Sectral (acebutolol), Tenormin (atenolol), Toprol-XL (metoprolol), Trandate (labetalol), Viskén (pindolol) y Zebeta (bisoprolol).

“Antagonistas del canal del calcio” o “bloqueantes del canal del calcio” se refiere a factores que actúan para reducir la actividad del canal del calcio. Ejemplos incluyen, sin limitación: Adalat (nifedipino), Calan (verapamilo), Cardene (nicardipino), Cardizem (diltiazem), Cardizem CD (diltiazem), Cardizem SR (diltiazem), Cartia (diltiazem), Covera-HS (verapamilo), Dilacor XR (diltiazem), Diltia XT (diltiazem), DynaCirc (isradipino), Isoptin (verapamilo), Lotrel (amlodipino), Nimotop (nimodipino), Norvasc (amlodipino), Plendil (felodipino), Procardia (nifedipino), Procardia XL (nifedipino), Sular (nisoldipino), Teczem, Tiamate (diltiazem), Tiazac (diltiazem), Vascor (bepridil) Verelan (verapamilo), aranidipino, atosiban, barnidipino, buflomediol, cilnidipino, ácido docosahexaenoico, efonidipino HCL, fasudil, isradipino, lacidipino, lercanidipino, lomerizina, manidipino, nifelano, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, bepridil HCl, NS-7, NW-1015, SB-237376, SL-34,0829-08, terodilina, R-verapamilo, bisaramilo, CAI, ipenoxazona, JTV-519, S-312d, SD-3212, tamolarizina, TA-993, vintopero, YM-430, CHF-1521, elgodipino, nitrendipino, furnidipino, L-651582, oxodipino, ranolazine, AE-0047, azelnidipino, dotarizina, lemildipino, pranidipino, semotiadil, temiverina HCl, tenosal, vatanidipino HCl y ziconotida. Un grupo de antagonistas del canal del calcio de alto interés incluye los siguientes compuestos: Adalat (nifedipino), Calan (verapamilo), Cardene (nicardipino), Cardizem (diltiazem), Cardizem CD (diltiazem), Cardizem SR (diltiazem), Cartia (diltiazem), Covera-HS (verapamilo), Dilacor XR (diltiazem), Diltia XT (diltiazem), DynaCirc (isradipino), Isoptin (verapamilo), Lotrel (amlodipino), Nimotop (nimodipino), Norvasc (amlodipino), Plendil (felodipino), Procardia (nifedipino), Procardia XL (nifedipino), Sular (nisoldipino), Teczem, Tiamate (diltiazem), Tiazac (diltiazem), Vascor (bepridil) Verelan (verapamilo).

“Insuficiencia cardíaca crónica”, o “ICC”, o como alternativa “insuficiencia cardíaca congestiva”, se refiere a un trastorno en el que el corazón exhibe una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 40% o menos, como se determina en una ecocardiografía, o angiografía con radionúclidos. “Insuficiencia cardíaca” se refiere a un trastorno en el que el corazón exhibe una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor de 40%, pero menor de 90%, como se determina en una ecocardiografía, o angiografía con radionúclidos.

“Disfunción cognitiva” se refiere a psicosis, trastorno cognitivo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad y trastorno de la personalidad. Psicosis incluye síntomas caracterizados por uno o más de los siguientes: disfunción de la conducta, incapacidad para pensar coherentemente, falsas creencias y sensaciones anómalas. Trastorno cognitivo incluye síntomas caracterizados por uno o más de los siguientes: confusión, desorientación, alteración de la memoria y desorganización del comportamiento. Trastorno del estado de ánimo incluye síntomas caracterizados por uno o más de los siguientes: depresión, trastorno bipolar, anomalía persistente del estado de ánimo, ritmo de actividad alterado, sueño alterado y apetito alterado. Trastorno de ansiedad incluye síntomas caracterizados por uno o más de los siguientes: ansiedad, pánico, disforia, obsesión, miedo irracional, comportamiento ritualístico, compulsión y comportamiento pautado.

“Antagonistas de citocinas” se refiere a factores que actúan para bloquear la actividad de citocinas tales como factor de necrosis tumoral. Ejemplos incluyen, sin limitación Pentoxifilina y Etanercept.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico monovalente que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que es saturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2,2,2]octano y similares.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define antes y R_d es un radical cicloalquilo como se define antes. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

“Diuréticos” se refiere a factores que actúan para reducir la presión arterial reduciendo la cantidad de sodio y agua en el cuerpo. Diuréticos incluyen, diuréticos tiazídicos, diuréticos ahorradores de potasio y diuréticos del asa. Ejemplos de diuréticos tiazídicos de alto interés incluyen los siguientes compuestos: Aquatensen (meticlotiazida), Diucardin (hidroflumetiazida), Diulo (metolazona), Diuril (clorotiazida), Enduron (meticlotiazida), Esidrix (hidroclorotiazida), hidro-clor (hidroclorotiazida), hidro-D (hidroclorotiazida), hidroDIURIL (hidroclorotiazida), hidromox (quinetazona), Hygroton (clortalidona), Metahydrin (triclormetiazida), Microzide (hidroclorotiazida), Mykrox (metolazona), Naqua (triclormetiazida), Naturetin (bendroflumetiazida), Oretic (hidroclorotiazida), Renese (polytiazida), Saluron (hidroflumetiazida), Thalitone (clortalidona), Trichlorex (triclormetiazida) y Zaroxolyn (metolazona). Ejemplos de diuréticos ahorradores de potasio de alto interés incluyen los siguientes compuestos: Aldactone (espironolactona), Eplerenone, Dyrenium (triamtereno) y Midamor (amilorida). Ejemplos de diuréticos del asa de alto interés incluyen los siguientes compuestos: Bumex (bumetanida), Demadex (torsemida), Edecrin (ácido etacrínico), Lasix (furosemida) y Myrosemide (furosemida).

- “Medicamentos de digitalina” se refiere a digoxina y compuestos relacionados. Ejemplos de alto interés incluyen: Lanoxicaps (digoxina), Lanoxin (digoxina), Lanoxin Elixir Pediátrico (digoxina), Lanoxin Inyección (digoxina) y Lanoxin Inyección Pediátrica (digoxina). “Dislipidemia” se refiere a niveles anómalos de lipoproteínas en plasma sanguíneo incluyendo tanto niveles reducidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de Lipoproteínas de Baja Densidad, (LDL), Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL) y niveles reducidos de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL).
- “CE₅₀” se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis a un 50% de la máxima expresión de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular. “Bloqueantes de endotelina” se refiere a factores que actúan para reducir la acción de endotelina en los receptores de endotelina ET_A o ET_B. Ejemplos incluyen, sin limitación, Bosentan Acetelion (Roche), Ro-61-0612 (Roche), SB217242, SB247083, Enrasentan, (SmithKline Beecham Pharmaceuticals), TBC-11251 (Texas Biotechnology Corp., Houston, Tx), BMS187308 (Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, N.J), PD-145065 (Parke-Davis & Co.), TAK-044 (Takeda), Tarasentan (Abbott), ZD-1611 (Zeneca Group plc) y J-104132 (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd).
- “RE” o “familia RE” se refiere a todas las especie de RE alfa y RE beta. Especies representativas de RE α incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (número de acceso Genbank P06211), cerdo (número de acceso Genbank Q29040) y humana (número de acceso Genbank P03372). Especies representativas de RE β incluyen, sin limitación, las formas del receptor de rata (número de acceso Genbank Q62986), ratón (número de acceso Genbank O08537) y humana (número de acceso Genbank Q92731).
- “RRE” “RREs” o “subfamilia RRE” se refiere a todas las especies de RRE α , RRE β y RRE γ . Especies representativas de RRE α incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (número de acceso Genbank XM_215174), ratón (número de acceso Genbank NM_007953) y humana (número de acceso GenBank NM_004451, XM_048286). Especies representativas de RRE β incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (número de acceso Genbank NM_011934), ratón (número de acceso Genbank NM_011934) y humana (número de acceso Genbank NM_00452). Especies representativas de RRE γ incluyen, sin limitación las formas del receptor de rata (número de acceso Genbank XM_341170), ratón (número de acceso Genbank NM_011935) y humana (número de acceso GenBank NM_001438).
- Tal como se usa en el presente documento, “guanidino” se refiere a un radical que tiene la fórmula - N(R)C(=NR')NR'' donde R, R', R'' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.
- “Fibrosis” se refiere a la formación de tejido fibrótico asociado con lesión tisular y cicatrización. Ejemplos incluyen, sin limitación, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis renal y fibrosis hepática.
- “Agentes hipoglucemiantes” se refiere a factores que actúan para reducir, o ayudar a controlar los niveles de glucosa en plasma en, por ejemplo, diabetes, insensibilidad a la insulina o hiperglucemia. Ejemplos incluyen, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidindionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona); deshidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona amilina humana), otros secretagogos de la insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida) e insulina.
- “Receptor de glucocorticoides” o “RG” se refiere a isoformas de mamíferos, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear. Formas representativas incluyen, humana, (número de acceso GenBank, P04150), rata, (número de acceso GenBank P06536) y ratón (número de acceso GenBank P06537).
- “Halo”, “halógeno” o “haluro” se refiere a F, Cl, Br o I.
- “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.
- “Haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, 1-cloro-2-fluoroetenilo.
- “Cardiopatía” o “enfermedad cardíaca” se refiere a todas las formas de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, disfunción diastólica, necrosis miocárdica, congestión venosa pulmonar, fibrilación auricular, infarto de miocardio, fibrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca crónica.
- “Heterociclilo” se refiere a un radical anular de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A los efectos de la presente invención, el sistema de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical de sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar

- opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterocíclico puede ser parcial o totalmente saturado o aromático. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: acridinilo, azepinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranoilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranoilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianoilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranoilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritianoilo.
- 5 “Heteroaralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un radical alquilo como se define antes y R_f es un radical heteroarilo como se define en el presente documento. El radical alquilo y el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. “Heteroaralcoxi” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aR_f$ donde $-R_aR_f$ es un radical heteroaralquilo como se define antes. El radical alquilo y el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.
- 10 “Heteroarilo” se refiere a un radical heterocíclico como se define antes que es aromático. El radical heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de un compuesto estable. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranoilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.
- 15 “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo como se define antes y R_e es un radical heterocíclico como se define en el presente documento. El radical alquilo y el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. “Heterociclilalcoxi” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aR_e$ donde $-R_aR_e$ es un radical heterociclilalquilo como se define antes. El radical alquilo y el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.
- 20 “Hiperlipidemia” se refiere a la presencia de un nivel anormalmente elevado de lípidos en la sangre. La hiperlipidemia puede aparecer en al menos tres formas: (1) hipercolesterolemia, es decir, un nivel de colesterol LDL elevado por encima del normal (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel de triglicéridos elevado por encima del normal y (3) hiperlipidemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- 25 “Hipertensión” se refiere a una presión arterial diastólica en posición sentada de 90 mm Hg o mayor, y / o, una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o mayor.
- 30 “ CI_{50} ” se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que alcanza una inhibición del 50% de la respuesta máxima, tal como modulación de la actividad transcripcional de RM medida mediante cualquiera de los ensayos *in vivo* o *in vitro* descritos en el presente documento.
- 35 “Imina” o “imino” se refiere a $=NR$, donde R es hidrógeno o alquilo.
- 40 “Agentes moduladores de los lípidos” se refiere a factores que actúan para reducir el colesterol (colesterol LDL, colesterol total o colesterol HDL) y/o los niveles de triglicéridos en plasma. Ejemplos incluyen, sin limitación: inhibidores de HMG-CoA reductasa (incluyendo estatinas tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), secuestrantes de ácidos biliares (resinas), ácido nicotínico (niacina) y derivados de ácido fibrótico (fibratos).
- 45 “Meta” tal como se usa en las reivindicaciones, se refiere a la posición sobre el anillo benceno que es meta con respecto al punto de unión del resto benceno al resto de la molécula. “Receptor de mineralocorticoides” o “receptor de aldosterona” o “RM” se refiere a todas las isoformas de mamífero, variantes de corte y empalme y polimorfismos

del receptor nuclear (incluyendo el receptor de respuesta rápida no nuclear). Formas representativas incluyen, humana, (número de acceso GenBank, AAA59571, isoformas NP_000892 y P08235), rata, (número de acceso GenBank P22199), ratón (número de acceso GenBank CAC86375), pollo (número de acceso GenBank Q8QH12) y cordero (número de acceso GenBank 99BDJ7).

- 5 “Péptidos natriuréticos” se refiere a formas de origen natural o análogos de péptidos natriuréticos que son activados en ICC como resultado de distensión de la pared ventricular y auricular. “Alquilu opcionalmente sustituido”, “alquenilu opcionalmente sustituido” y “alquinilu opcionalmente sustituido” se refieren a radicales alquilo, radicales alquenilo y radicales alquinilo, respectivamente, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitro, halo, azido, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^x, -N(R^y)(R^z), -SR^x, -C(J)R^x, -C(J)OR^x, -C(J)N(R^y)(R^z), -C(J)SR^x, -S(O)_tR^w (donde t es 1 o 2), -OC(J)R^x, -OC(J)OR^x, -OC(J)N(R^y)(R^z), -OC(J)SR^x, -N(R^x)C(J)R^x, -N(R^x)C(J)OR^x, -N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z), -N(R^x)C(J)SR^x, -Si(R^w)₃, -N(R^x)S(O)₂R^w, -N(R^x)S(O)₂N(R^y)(R^z), -S(O)₂N(R^y)(R^z), -P(O)(R^y)₂, -OP(O)(R^y)₂, -C(J)N(R^x)S(O)₂R^w, C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)₂R^w, -C(R^x)=N(OR^x) y -C(R^x)=NN(R^y)(R^z), donde:

- 15 R^x es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo;

- 20 R^w es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^v es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, -OR^x o -N(R^y)(R^z); y J es O, NR^x o S. A no ser que se indique de forma específica de otro modo en la memoria descriptiva, se sobreentiende que la sustitución puede producirse sobre cualquier carbono del grupo alquilo, alquenilo o alquinilo.

- 25 “Arlu opcionalmente sustituido”, “cicloalquilu opcionalmente sustituido”, “heteroarilu opcionalmente sustituido” y “heterocicilu opcionalmente sustituido” se refieren a radicales arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo, respectivamente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -R^u-OR^x, -R^u-N(R^y)(R^z), -R^u-SR^x, -R^u-C(J)R^x, -R^u-C(J)OR^x, -R^u-C(J)N(R^y)(R^z), -R^u-C(J)SR^x, -R^u-S(O)_tR^w (donde t es 1 o 2), -R^u-OC(J)R^x, -R^u-OC(J)OR^x, -R^u-OC(J)N(R^y)(R^z), -R^u-OC(J)SR^x, -R^u-N(R^x)C(J)R^x, -R^u-N(R^x)C(J)OR^x, -R^u-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z), -R^u-N(R^x)C(J)SR^x, -R^u-Si(R^w)₃, -R^u-N(R^x)S(O)₂R^w, -R^u-N(R^x)S(O)₂N(R^y)(R^z), -R^u-S(O)₂N(R^y)(R^z), -R^u-P(O)(R^y)₂, -R^u-OP(O)(R^y)₂, -R^u-C(J)N(R^x)S(O)₂R^w, -R^u-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)₂R^w, -R^u-C(R^x)=N(OR^x) y -R^u-C(R^x)=NN(R^y)(R^z), donde:

- 35 cada R^u es independientemente alquilenilo o un enlace directo; cada R^v es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, -OR^x o -N(R^y)(R^z); R^w es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

- 40 cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo; y

J es O, NR^x o S.

- 45 A no ser que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, se sobreentiende que la sustitución puede producirse sobre cualquier átomo del grupo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

“Oxo” se refiere a =O.

“Orto” tal como se usa en las reivindicaciones se refiere a la posición del anillo benceno que es orto al punto de unión del resto benceno al resto de la molécula.

- 50 “Para” tal como se usa en las reivindicaciones se refiere a la posición del anillo benceno que es para al punto de unión del resto benceno al resto de la molécula.

“Derivados farmacéuticamente aceptables” de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol ésteres, enol ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los

mismos. Tales derivados pueden prepararse fácilmente por un experto en esta técnica usando métodos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales de amina tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas

 5 *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroalquilaminas, etilendiamina, *N*-metilglucamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, 1-*para*-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como aunque sin quedar limitados a las mismas, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, aunque sin quedar limitados a las mismas, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como aunque sin quedar

 10 limitados a las mismas cinc; y otras sales metálicas, tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas hidrógeno fosfato de sodio y fosfato de disodio; e incluyendo también, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales de ácidos minerales, tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas hidroclouros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Enol éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Enol ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con uno o más moléculas de agua o disolvente, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o uno a aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de disolvente o agua.

25 "Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, que se producen de la posibilidad de al menos dos diferentes disposiciones de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Los polimorfos de un compuesto dado tendrán diferente estructura cristalina pero serán idénticos en estado líquido y vapor. Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma del cristal, comportamiento bajo compactación,

 30 propiedades de flujo y estabilidad en estado sólido.

"Profármaco" es un compuesto que, tras la administración *in vivo*, es metabolizado por una o más etapas o procesos o convertido de otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica tal que el compuesto activo se generará por procesos metabólicos. El profármaco puede estar diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las

 35 características de transporte de un fármaco, enmascarar efectos secundarios o toxicidad, mejorar el sabor de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y metabolismo de fármaco *in vivo*, los expertos en la técnica, una vez que un compuesto farmacéuticamente activo es conocido, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

 40 "Receptor de progesterona" o "RP" se refiere a todas las isoformas de mamífero, variantes de corte y empalme y polimorfismos del receptor nuclear. Formas representativas incluyen, humana, (número de acceso GenBank, P06401) y ratón (número de acceso GenBank Q63449).

"Enfermedad renal" o "enfermedad del riñón", o se refiere a nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, enfermedad del riñón poliquístico, nefropatía no diabética y todas las formas de enfermedad del riñón crónica.

 45 "Enfermedad del riñón crónica" o "ERC" o "insuficiencia renal" o "insuficiencia del riñón" se caracteriza típicamente basándose en la velocidad de filtración glomerular o CFG: Típicamente la Enfermedad del Riñón Crónica se sugiere cuando la CFG es 90 o menor.

"Receptores esteroideos" o "receptores nucleares esteroideos" se refiere a todas las variantes de corte y empalme e isoformas de los receptores nucleares esteroideos RA (NR3C4), RP (NR3C3), RE α (NR3A1), RE β (NR3A2), RG (NR3C1) y RM (NR3C2), así como los receptores nucleares huérfanos RRE1 (NR3B1), RRE2(NR3B2) y RRE3 (NR3B3).

 50

Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo para parecer exento de impurezas fácilmente detectables como se determina por métodos de análisis, tales como cromatografía de película delgada (TLC), electroforesis de gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y

 55 espectrometría de masas (EM), usados por los expertos en la técnica para determinar tal pureza, o suficientemente puro tal que una purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente puros desde el punto de vista químico son conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto sustancialmente puro desde el punto de vista químico puede ser, sin embargo, una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, la purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto.

 60

“Sulfuro” se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un grupo alquilo o haloalquilo. Un “sulfuro opcionalmente sustituido” se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

“Tioxo” se refiere a =S.

- 5 “Vasodilatadores” se refiere a compuestos que actúan para causar vasodilatación de los vasos sanguíneos aumentando de este modo el flujo de sangre. Vasodilatadores de alto interés incluyen los siguientes compuestos: IMDUR (isosorbida mononitrato), ISMO (isosorbida mononitrato), Isordil (isosorbida dinitrato), Monoket (isosorbida mononitrato), Nitro-Dur (nitroglicerina), Nitrolingual (nitroglicerina), Nitrostat (nitroglicerina) y Sorbitrate (isosorbida dinitrato).
- 10 A no ser que se indique de forma específica otra cosa, cuando un compuesto puede asumir formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas alternativas, todas estas formas alternativas pretenden estar abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe por tener una o dos formas tautoméricas, se pretende que ambos tautómeros estén abarcados dentro del ámbito de la presente invención. Así, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, o
- 15 ser mezclas estereoisoméricas o diastereoisoméricas. En el caso de residuos aminoácidos, tales residuos pueden ser la forma L o D. La configuración de residuos aminoácidos de origen natural es generalmente L. Cuando no se especifica, el residuo es la forma L. Tal como se usa en el presente documento, el término “aminoácido” se refiere a α -aminoácidos que son racémicos, o de la configuración D o L. La denominación “d” que precede a la denominación de un aminoácido (por ejemplo, dAla, dSer, dVal, etc.) se refiere al isómero D del aminoácido. La denominación “dl”
- 20 que precede a la denominación de un aminoácido (por ejemplo, dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L y D del aminoácido. Se sobreentiende que los centros quirales de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden sufrir epimerización *in vivo*. Como tales, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).
- 25 Se sobreentiende que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S) o pueden ser una mezcla de los mismos.
- Isómeros (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reaccionantes quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa.
- 30 Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.
- Tal como se usa en el presente documento, las abreviaciones para cada grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, a no ser que indique de otro modo, acordes a su uso común, abreviaciones reconocidas, o a la nomenclatura de la Comisión IUPAC-IUB sobre Bioquímica (véase, Biochem., 1972, 11:942-944).
- 35 AcOH ácido acético
- anhi Anhidro
- ac acuoso
- CDCl₃ Deuteriocloroformo
- conc Concentrado
- 40 DCM Diclorometano
- DMF *N,N*-dimetilformamida
- DMSO dimetil sulfóxido
- Et₂O dietil éter
- EtOAc acetato de etilo
- 45 EtOH etanol (100%)
- Hex Hexanos
- MeOH Metanol
- Pd/C paladio sobre carbón activado

satd Saturado

THF Tetrahidrofurano

B. FORMULACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento contienen cantidades terapéuticamente activas de uno o más de los compuestos o composiciones, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, proporcionados en el presente documento que son útiles en la prevención, tratamiento o alivio de enfermedades, trastornos y afecciones humanas y veterinarias mediadas por, o afectadas de otro modo por uno o más receptores nucleares esteroideos, o en las que esté implicada actividad de un receptor nuclear esteroideo. Los compuestos, composiciones o derivados farmacéuticamente aceptables se formulan preferiblemente en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, pastillas, cápsulas, polvos, formulaciones o elixires de liberación sostenida, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos descritos antes se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Cuarta Edición 1985, 126; Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición, 1975).

20 En las composiciones farmacéuticas, se mezclan concentraciones efectivas de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con al menos un soporte, vehículo, diluyente o disolvente farmacéutico adecuado. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el intervalo de 0,005% a 100% siendo el resto vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% de ingrediente activo, preferiblemente 0,1-85%, típicamente 75-95%. Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o combinarse con otros ingredientes activos.

25 El compuesto activo está incluido en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios no deseados sobre el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede determinarse empíricamente probando los compuestos usando sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en el presente documento y en las publicaciones de solicitud de patente internacional números 99/27365 y 00/25134 y luego extrapolar los mismos para dosificaciones en humanos.

30 La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características físico-químicas del compuesto, el esquema de dosificación y cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se libera es suficiente para aliviar uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con actividad del receptor nuclear o en la que esté implicada actividad del receptor nuclear, como se describe en el presente documento.

35 Típicamente, una dosificación terapéuticamente efectiva producirá una concentración en suero de ingrediente activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas típicamente proporcionarán una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kg de peso corporal por día. Las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan proporcionando de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y preferiblemente de aproximadamente 10 a 40 aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria.

45 El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en una serie de dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo por una vía adecuada, incluyendo la vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Se sobrentiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que se esté tratando y puede determinarse empíricamente usando protocolos de prueba bien conocidos o por extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Se apreciará que los valores de concentración y dosis también pueden variar con la intensidad de la afección a aliviar. Se entenderá además que para cada sujeto particular, se ajustarán en el tiempo las pautas de dosificación específicas de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona encargada o supervisora de la administración de las composiciones, y que los intervalos de 50 concentración expuestos en el presente documento son únicamente a modo de ejemplo y no pretenden limitar el ámbito de las composiciones reivindicadas.

55 En casos en los que los compuestos exhiben una solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, el uso de codisolventes, tales como dimetil sulfoxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden usarse en la formulación de composiciones farmacéuticas efectivas derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos.

Tras mezclar o añadir los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo de administración y la

solubilidad del compuesto en el soporte o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada puede determinarse empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, granulados, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos y derivados farmacéutica y terapéuticamente activos de los mismos se formulan típicamente y administran en formas de dosis unitaria o formas multidosis. Las formas de dosis unitaria se usan en el presente documento para referirse a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como es conocido en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas o jeringas, y comprimidos o cápsulas envasadas individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitaria idénticas envasadas en un único recipiente para administrar en forma de dosis unitarias segregadas. Ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por ello, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no está segregada en el envase.

Composiciones para administración oral

Las formas de dosificación oral son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación oral son comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Tipos de comprimidos orales incluyen comprimidos realizados por compresión, tabletas masticables y comprimidos que pueden estar revestidos de una cubierta entérica, de azúcar o de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas formas de realización, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un disgregante; un lubricante; un deslizante; un edulcorante; y un aromatizante.

Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, celulosas, polivinil pirrolidona, povidona, crospovidonas, sacarosa y pasta de almidón. Lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, lycopodio y ácido esteárico. Diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol, carboximetilcelulosa y fosfato de calcio. Deslizantes incluyen, aunque sin estar limitados a los mismos, dióxido de silicio coloidal. Disgregantes incluyen, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD and C solubles en agua aprobados certificados, mezclas de los mismos; y colorantes FD and C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidratada. Edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y edulcorantes artificiales tales como sacarina y cualquiera de una serie de aromas secados por pulverización. Aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, aunque sin estar limitados a, menta y salicilato de metilo. Mojantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

En todas las formas de realización, las formulaciones de cápsulas y comprimidos pueden estar revestidas como es conocido por los expertos en la técnica con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo. Si se desea administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que proteja el mismo del entorno ácido del estómago. Así, por ejemplo, estas pueden revestirse con un revestimiento entéricamente digerible convencional tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa. Los revestimientos eméticos también pueden incluir ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniada y acetato ftalatos de celulosa. Los revestimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. La composición puede formularse también en combinación con un antiácido u otro de tales ingredientes.

Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo, revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, composición para espolvorear, goma de mascar y similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, colorantes, tintes y aromas. El ingrediente activo también puede mezclarse con otros materiales que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes de H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento.

Los comprimidos revestidos de azúcar son comprimidos preparados por compresión a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos revestidos de película son comprimidos preparados por compresión que se han revestido con un polímero u otro revestimiento adecuado. Los comprimidos preparados por compresión múltiple son comprimidos preparados por compresión elaborados mediante más de un ciclo de compresión usando las sustancias farmacéuticamente aceptables citadas antes.

Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son bien de aceite en agua o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes, edulcoradas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema bifásico en el que un líquido está dispersado en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Vehículos farmacéuticamente aceptables usados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para ser reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, agentes edulcorantes y mojanter. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, para ser reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y aromatizantes se usan en todas las formas de dosificación anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y sirope. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Edulcorantes incluyen sacarosa, siropes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como sacarina. Mojanter incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD and C solubles en agua aprobados y certificados, y mezclas de los mismos. Agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, triglicéridos, está encapsulada preferiblemente en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas se describen en las patentes de Estados Unidos números 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede estar diluida con una cantidad suficiente de un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que sea fácilmente medible para administración.

De forma alternativa, las formulaciones líquidas o semisólidas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo carbonato de propileno) y otros tales vehículos, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes de Estados Unidos números Re 28,819 y 4,358,603. En resumen, tales formulaciones incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, las que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento, un mono- o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, aunque sin quedar limitados a, 1,2-dimetoximetano, diglyme, triglyme, tetraglyme, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, soluciones alcohólicas acuosas incluyendo un acetal farmacéuticamente aceptable. Alcoholes usados en estas formulaciones son cualquiera de los disolventes miscibles en agua farmacéuticamente aceptables que tienen uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, aunque sin limitarse a, propilenglicol y etanol. Acetales incluyen, aunque sin limitarse a, di(alquil inferior)acetales de alquil inferior aldehídos tales como acetaldehído dietil acetal.

Inyectables, soluciones y emulsiones

La administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, bien subcutánea, intramuscular o intravenosa también está contemplada en el presente documento. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados,

listos para combinarse con un disolventes justo antes de usar, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de usar y emulsiones estériles. Las soluciones puede ser acuosas o no acuosas.

Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener también pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes mojantes o emulsionantes, tamponantes de pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

Si se administran por vía intravenosa, vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Vehículos farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril e Inyección de Ringer con Lactato. Vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Agentes antimicrobianos en concentraciones bacterioestáticas o fungiestáticas deben añadirse a preparaciones parenterales envasadas en recipientes multidosis que incluyen fenoles o cresoles, mercurícos, alcohol bencílico, clorobutanol, éster de ácidos metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Tampones incluyen fosfato y citrato. Antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Anestésicos locales incluyen hidrocloreto de procaína. Agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos es EDTA. Vehículos farmacéuticos incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta para que una inyección proporcione una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente o animal como es conocido en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como es conocido y llevado a la práctica en la técnica.

El compuesto puede estar suspendido en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo de administración y la solubilidad del compuesto en el soporte o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la afección o puede determinarse de forma empírica.

Polvos liofilizados

Son también de interés los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Estos pueden también reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

El polvo estéril liofilizado se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en el presente documento o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Excipientes que pueden usarse incluyen, aunque no están limitados a, dextrosa, sorbital, fructosa, sirope de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente puede contener también un tampón, tal como citrato, fosfato de sodio o de potasio u otro de tales tampones conocido por los expertos en la técnica, típicamente a aproximadamente pH neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida de liofilización bajo condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se distribuirá en porciones en viales para liofilización. Cada vial contendrá una monodosis (10-1000 mg, preferiblemente 100-500 mg) o varias dosis del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse bajo condiciones apropiadas, tales como a aproximadamente 4°C hasta temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se añaden por ml de agua estéril, o de otro vehículo adecuado, aproximadamente 1-50 mg, preferiblemente 5-35 mg, más preferiblemente aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede determinarse de forma empírica.

Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pomadas espesas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 4,044,126, 4,414,209 y 4,364,923, que describen aerosoles para administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o combinado con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros menores de 50 micrómetros, preferiblemente menores de 10 micrómetros.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel o membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para liberación transdérmica y también para administración a los ojos o mucosas, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del compuesto activo solo o combinado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, en particular aquellas destinadas a uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01% - 10%, pH aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

Formulaciones de liberación sostenida

También se contempla aquí la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, tal que se mantenga un nivel constante de dosificación (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 3,710,795). En resumen, un compuesto proporcionado en el presente documento se dispensa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona carbonato, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polialcohol vinílico reticulado y poliacetato de vinilo hidrolizado parcialmente reticulado, que está rodeado de una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho neopreno, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, polietilen tereftalato ionómero, caucho de butilo, caucho de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa controlada por la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales es muy dependiente de su naturaleza específica, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

Composiciones para otras vías de administración

También se contemplan en el presente documento otras vías de administración, tales como parches transdérmicos, y administración rectal.

Los parches transdérmicos, incluyendo dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, tales parches se describen en las patentes de Estados Unidos números 6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010,715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433 y 5,860,957.

Formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios, cápsulas y comprimidos rectales para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en el presente documento se refieren a cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o reblandecen a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de diversas bases. Agentes para elevar el punto de fusión de supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse bien por el método de compresión o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para formulaciones para administración oral.

Formulaciones dirigidas

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse para que se dirijan a un tejido, receptor, o área particular diana del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos métodos para dirigir a una diana compuestos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos de dirección a diana se contemplan en el presente documento para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de métodos de dirección a dianas, véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 y 5,709,874.

En una forma de realización, también pueden ser adecuados como vehículos farmacéuticamente aceptables liposomas dirigidos a un tejido diana, tales como liposomas dirigidos a un tumor diana. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos 4,522,811. En resumen, liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) pueden formarse secando fosfaditil colina de huevo y fosfaditil serina de cerebro (7:3 de relación molar) en el interior de un matraz. Una solución del compuesto proporcionado en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) se añade al matraz y se agita hasta que se dispersa la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para separar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y luego se resuspenden en PBS.

Artículos de fabricación

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden envasarse como artículos de fabricación que comprenden material de envasado, un compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento, y una etiqueta que indique que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para modular la actividad de un receptor nuclear esteroideo, o para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediada por un receptor nuclear esteroideo, o enfermedades o trastornos en los cuales esté implicada actividad de un receptor nuclear esteroideo.

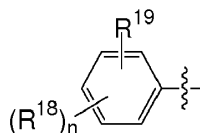
Los artículos de fabricación descritos en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en productos farmacéuticos envasados son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos, o cualquier otro material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento deseados.

FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

De los diversos aspectos de la invención expuesta antes en el Compendio de la Invención, se describen en el presente documento varias formas de realización. Una forma de realización es compuestos de fórmula (III) como se describe antes.

Otra forma de realización son compuestos de fórmula (III)

donde R^4 es:



donde:

n es 0 a 4;

cada R^{18} está seleccionado del grupo que consiste en halo, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquenuilo opcionalmente sustituido, heterocicliu opcionalmente sustituido y heteroarilu opcionalmente sustituido;

R^{19} es halo, haloalquilo, heterocicliu opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilu opcionalmente sustituido, R^8-OR^9 o $R^8-C(O)N(R^9)_2$;

donde cada R^8 es independientemente un enlace directo, opcionalmente una cadena alquilenos lineal o ramificada sustituida, u opcionalmente una cadena alquilenos lineal o ramificada sustituida;

donde cada R^9 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, alquenuilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente

sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicllalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

donde dos R⁹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido.

C. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS

- 5 Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para probar los compuestos con el fin de identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan de forma selectiva la actividad de los receptores nucleares esteroideos. Tales ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de polarización por fluorescencia, ensayos de reclutamiento de coactivador basados en transferencia de energía de resonancia por fluorescencia (FRET) (véase en general Glickman et al., J. Biomolecular Screening, 7 (1): 3-10 (2002)), así como ensayos basados en células que incluyen ensayo de co-transfección, el uso de quimeras LBD-Gal 4 y ensayos de interacción proteína-proteína (véase, Lehmann. et al., J. Biol Chem., 272(6): 3137-3140 (1997).

- 15 Están disponibles comercialmente sistemas de selección de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA) que permiten realizar estos ensayos en un modo de alto rendimiento. Estos sistemas automatizan típicamente todos los procedimientos, incluyendo la recogida de muestras y reaccionantes, la dispensación de líquidos y las lecturas finales de la microplaca en detectores apropiados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan alto rendimiento y rápida puesta en marcha así como un alto grado de flexibilidad y personalización. Los fabricantes de tales sistemas proporcionan protocolos detallados para diversos sistemas de alto rendimiento. Así, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicos que describen sistemas de selección para detectar la modulación de la transcripción génica, unión a ligandos, y similares.

- 25 Los ensayos que no requieren etapas de lavado o separación de líquido se prefieren para tales sistemas de selección de alto rendimiento e incluyen ensayos bioquímicos tales como ensayos de polarización por fluorescencia (véase, por ejemplo, Owicki, J., Biomol Screen 2000 Oct;5(5):297), ensayos de proximidad por centelleo (SPA) (véase, por ejemplo, Carpenter et al., Methods Mol Biol 2002;190:31-49) y FRET o ensayos de reclutamiento de coactivador basados en FRET por tiempo resuelto (Mukherjee et al., J Steroid Biochem Mol Biol 2002 Jul;81 (3):217-25; Zhou et al., Mol Endocrinol. 1998 Oct;12(10):1594-604). Generalmente, tales ensayos pueden llevarse a cabo usando bien el receptor de longitud completa, o un fragmento que incluye LBD aislada. En el caso del receptor de mineralocorticoides, un fragmento útil comprende los aminoácidos 671-984 de la secuencia de longitud completa.

- 30 Si un ligando marcado por fluorescencia está disponible, los ensayos de polarización por fluorescencia proporcionan un medio de detectar la unión de compuestos al receptor nuclear de interés midiendo cambios en la polarización por fluorescencia que se producen como resultado del desplazamiento de una cantidad muy pequeña de ligando marcado por el compuesto. Adicionalmente, esta técnica puede usarse también para controlar la asociación dependiente de ligando de un péptido coactivador marcado por fluorescencia al receptor nuclear de interés para detectar unión del ligando al receptor nuclear de interés.

- 40 La capacidad de un compuesto para unirse a un receptor, un complejo heterodímero con RXR, también puede medirse por un formato de ensayo homogéneo determinando el grado en el que el compuesto puede competir fuera de un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor usando un ensayo de proximidad por centelleo (SPA). En esta técnica, la radiactividad emitida por un compuesto radiomarcado genera una señal óptica cuando se pone en proximidad cercana con un compuesto de centelleo, tal como una perla que contiene Ysi-cobre, a la cual se une el receptor nuclear. Si el compuesto radiomarcado se desplaza del receptor nuclear, la cantidad de luz emitida desde el compuesto de centelleo unido al receptor nuclear disminuye, y esto puede leerse fácilmente usando lectores de placas de líquido de centelleo en microplacas convencionales, tales como por ejemplo, un lector Wallac MicroBeta. La capacidad de un compuesto para efectuar una interacción dependiente de un ligando de un péptido coactivador con un receptor nuclear también puede determinarse por transferencia de energía de fluorescencia (FRET), o FRET por tiempo resuelto, con el fin de caracterizar la actividad agonista o antagonista de los compuestos descritos en el presente documento. Ambas técnicas se basan en el hecho de que la transferencia de energía de una molécula donante a una molécula aceptora solo se produce cuando donante y aceptor están muy próximos. Típicamente el ensayo en este caso implica el uso de una proteína de fusión Glutathion-S-transferasa (GST) recombinante-dominio de unión a ligando de receptor nuclear (LBD) y un péptido biotinilado sintético derivado del dominio que interacciona con el receptor de un péptido coactivador tal como el coactivador del receptor esteroideo 1 (SRC-1). Típicamente, GST-LBD se marca con un quelato de europio (donante) mediante anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido coactivador se marca con alofococianina mediante unión de estreptavidina-biotina.

- 55 En presencia de un agonista del receptor nuclear, el péptido es reclutado al GST-LBD que lleva europio y alofococianina muy cercana para permitir la transferencia de energía del quelato de europio a la alofococianina. Tras la excitación del complejo con luz a 340 nm la energía de excitación absorbida por el quelato de europio es transmitida al resto de alofococianina dando lugar a la emisión a 665 nm. Si el quelato de europio no se pone muy cerca del resto de alofococianina hay poca o nula transferencia de energía y la excitación del quelato de europio da lugar a emisión a 615 nm. Así, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da indicación de la intensidad de la

interacción proteína-proteína. La actividad de un antagonista de receptor nuclear puede medirse determinando la capacidad de un compuesto para inhibir de forma competitiva (es decir, CI_{50}) la actividad de un agonista por el receptor nuclear.

- Además, pueden usarse con éxito una diversidad de metodologías de ensayo basado en células en ensayos de selección para identificar y perfilar la especificidad de compuestos de la presente invención. Estas técnicas incluyen ensayos de transfección, ensayos de translocación, ensayos de complementación y el uso de tecnologías de activación génica para sobreexpresar receptores nucleares endógenos.

El ensayo de co-transfección básico está basado en la co-transfección en la célula de un plásmido de expresión para producir el receptor nuclear de interés en la célula con un plásmido indicador que comprende un gen informador cuya expresión está bajo el control de un elemento de respuesta a hormona que puede interaccionar con dicho receptor nuclear. (Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,071,773; 5,298,429, 6,416,957, y el documento WO 00/76523). El tratamiento de células transfectadas con un agonista para el receptor nuclear aumenta la actividad transcripcional de dicho receptor lo que se refleja por un aumento en la expresión del gen indicador, que puede medirse por una diversidad de procedimientos convencionales.

En una versión de este método, la célula hospedadora expresa de forma endógena el receptor nuclear y co-factores apropiados o parejas heterodiméricas. Típicamente, dicha situación puede producirse con una línea celular primaria o líneas celulares derivadas directamente de un tipo de célula primaria, se usa para caracterizar compuestos de la presente invención. Por consiguiente, la creación del ensayo requiere solo la transfección en la célula de un gen(es) indicador(es) adecuados como se describe en el presente documento.

Una línea celular que exprese de forma endógena el RM incluye, por ejemplo la línea celular del conducto colector de ratón descrita en Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 279 E386-E394 (2000). De forma alternativa, la expresión de genes endógenos (detectados por RT-PCR) puede usarse para controlar la actividad transcripcional de RM en respuesta a la adición de un compuesto de prueba.

En otra opción, la célula hospedadora puede carecer de expresión endógena suficiente de un receptor nuclear adecuado en cuyo caso puede introducirse por transfección de la línea celular con un plásmido de expresión, como se describe más adelante. Típicamente, el plásmido de expresión comprende: (1) un promotor tal como un promotor de la región temprana SV40, promotor HSV tk o promotor de fosfoglicerato cinasa (pgk), promotor CMV, promotor Sra u otros elementos de control adecuados conocidos en la técnica, (2) una secuencia polinucleotídica clonada, tal como un ADNC que codifica un receptor, co-factor, o un fragmento del mismo, ligada al promotor en orientación codificante de modo que la transcripción del promotor producirá un ARN que codifica una proteína funcional, y (3) una secuencia de poliadenilación. Como ejemplo no interpretado como limitación una casete de expresión de la invención puede comprender los vectores de clonación de expresión de ADNC, u otros vectores de expresión preferidos conocidos disponibles comercialmente de suministradores tales como Invitrogen, (CA), Stratagene, (CA) o Clontech, (CA). De forma alternativa, también pueden usarse los vectores de expresión desarrollados por grupos académicos tales como vectores pCMX desarrollados originalmente en el laboratorio Evans (Willey et al. Genes & Development (1995) 9:1033-1045). Las secuencias reguladoras de transcripción en una casete de expresión se seleccionan por el profesional basándose en la aplicación deseada; dependiendo del uso específico, la regulación de la transcripción puede emplear tipos inducibles, reprimible, constitutivo, específico de un tipo celular, específico de la etapa de desarrollo, específico del sexo u otro tipo de promotor o control de secuencia deseados.

De forma alternativa, el plásmido de expresión puede comprender una secuencia de activación para activar o aumentar la expresión de una secuencia de cromosomas endógena. Tales secuencias de activación incluyen, por ejemplo, un motivo de captación de cinc sintético (por ejemplo, véanse las patentes de Estados Unidos números 6,534,261 y 6,503,7171) o un promotor potente o secuencia potenciadora junto con una secuencia diana para permitir la recombinación homóloga o no homóloga de la secuencia activadora cadena arriba del gen de interés.

En una variante de estos métodos, se usan quimeras en lugar de receptor nuclear de longitud completa. Tales quimeras comprenden típicamente el dominio de unión a ligando y la región bisagra del receptor nuclear acoplado al dominio de unión a ADN heterólogo (DBD).

Típicamente para tales construcciones quiméricas, se usan dominios de unión a ADN heterólogo de receptores nucleares diferenciados y bien definidos o alternativamente pueden usarse dominios de unión a ADN de reguladores de transcripción derivados de levaduras o bacterias tales como miembros de las superfamilias GAL 4 y Lex A (número de acceso de GenBank ILEC) / Umud.

GAL4 (número de acceso de GenBank P04386,) es un regulador positivo para la expresión de genes inducidos por galactosa. (Véase, por ejemplo, Keegan et al., Science 231: 699-704 (1986)). Preferiblemente, se usan los primeros 96 aminoácidos de la proteína Gal4, lo más preferiblemente, se usan los primeros 147 aminoácidos de la proteína Gal4 de levadura. Para aquellos receptores que puedan funcionar como heterodímeros con RXR, el método incluye típicamente el uso de plásmidos de expresión para ambos, el receptor nuclear de interés y RXR. Tales secuencias incluyen, aunque sin estar limitadas a las mismas los miembros siguientes de la familia génica RXR, incluyendo

RXR α , (número de acceso de GenBank NM_002957), RXR β (número de acceso de GenBank XM_042579) y RXR γ (número de acceso de GenBank XM_053680).

Para identificar compuestos que actúen modulando co-factor, o heterodimerización del receptor nuclear puede usarse un ensayo doble híbrido en mamífero (véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,667,973, 5,283,173 y 5,468,614). Esta técnica identifica interacciones proteína-proteína *in vivo* mediante la reconstitución de un activador de transcripción potente tras la interacción de dos proteínas, un "cebo" y "presa" (Fields S and Song O (1989) Nature 340: 245; Willey et al., (1995) Gene & Development 9 1033-1045). Este sistema se basa en interacciones diméricas funcionales entre dos proteínas de fusión, una que porta la fusión del dominio de unión a ADN GAL4 con capacidad de unirse al gen indicador que contiene GAL4_{UAS}. La otra porta el dominio de fusión de transactivación VP16. Cuando se expresan juntas, la unión a ADN y la actividad transcripcional se reconstituyen en un único complejo. La interacción funcional, por ejemplo, entre una proteína de fusión GAL-SRC-1 y una proteína de fusión VP16-VDR conduciría a la activación constitutiva de un plásmido indicador adecuado, tal como una construcción indicadora de luciferasa que comprende GAL4 cadena arriba de las Secuencias de Activación (UAS).

Tales plásmidos indicadores pueden construirse usando técnicas de biología molecular convencionales colocando ADNc que codifica el gen indicador cadena abajo de un promotor mínimo adecuado. Por ejemplo, pueden construirse plásmidos indicadores de luciferasa colocando ADNc que codifica luciferasa de luciérnaga (típicamente con intrón t pequeño SV40 y cola poli-A, (de Wet et al., (1987) Mol. Cell. Biol. 7 725-735) cadena abajo del promotor de timidina cinasa del virus herpes (localizado en los residuos nucleotídicos -105 a +51 de la secuencia nucleotídica de timidina cinasa, pBLCAT2 (Luckow & Schutz (1987) Nucl. Acid. Res, 15 5490-5494)) que a su vez está enlazada con elementos de respuesta apropiados.

Los dominios de transactivación son bien conocidos en la técnica y pueden identificarse fácilmente por el profesional. Ejemplos incluyen dominio de activación GAL4, TAT, VP16, y análogos de los mismos.

Los elementos de respuesta (ER) son bien conocidos y se han descrito exhaustivamente en la técnica. Tales elementos de respuesta pueden incluir estructuras de repetición directa o estructuras de repetición inversa basadas en semisitos hexad bien definidos, como se describe con más detalle más adelante. Elementos de respuesta a hormonas ejemplo están compuestos de al menos una repetición directa de dos o más semisitos separados por un espaciador que tiene en el intervalo de 0 hasta 6 nucleótidos. Los nucleótidos espaciadores pueden seleccionarse al azar de uno cualquiera de A, C, G o T. Cada semisito de elementos de respuesta contemplado para su uso en la práctica de la invención comprende la secuencia: -RGBNNM-, donde R está seleccionado de A o G; B está seleccionado de G, C, o T; cada N está seleccionado independientemente de A, T, C o G; y M está seleccionado de A o C; es con la condición de que al menos 4 nucleótidos de dicha secuencia -RGBNNM- sean idénticos a los nucleótidos en posiciones correspondientes de la secuencia -AGGTCA-. Elementos de respuesta empleados para perfilar los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente precedidos de N, donde x está en el intervalo de 0 hasta 5. Elementos de respuesta preferidos útiles en los métodos de la presente invención incluyen elementos de respuesta de hormona tales como elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE), por ejemplo como se encuentra en el MMTV LTR.

La elección del elemento de respuesta a hormona depende del tipo de ensayo a usar. En el caso de usar una línea celular que expresa de forma endógena un receptor esteroideo, se usaría típicamente un ER a esteroides conocido. En el caso de una proteína de fusión RM-LBD-Gal4, se usaría GAL4 UAS. Típicamente GAL4 UAS comprendería la secuencia 5'CGGRNNRCYNYNCNCCG-3', donde Y = C o T, R = A o G, y N = A, C, T o G, y estaría presente como una repetición en tándem de 4 copias.

Se conocen en la técnica numerosos sistemas de gen indicador e incluyen, por ejemplo, fosfatasa alcalina (véase, Berger, J., et al., Gene (1988), Vol. 66, páginas. 1-10; y Kain, S.R., Methods. Mol. Biol. (1997), Vol. 63, páginas. 49-60), β -galactosidasa (véase la patente de Estados Unidos número 5,070,012, expedida el 3 de diciembre de 1991 a Nolan et al., y Bronstein, I., et al., J. Chemilum. Biolum. (1989), Vol. 4, páginas. 99-111), cloramfenicol acetiltransferasa (véase, Gorman et al., Mol. Cell Biol. (1982), Vol. 2, páginas. 1044-51), β -glucuronidasa, peroxidasa, β -lactamasa (patentes de Estados Unidos números 5,741,657 y 5,955,604), anticuerpos catalíticos, luciferasas (patentes de Estados Unidos números 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; y 5,843,746) y proteínas con fluorescencia natural (Tsien, R.Y., Annu. Rev. Biochem. (1998), Vol. 67, páginas. 509-44).

Se conocen por los expertos en la técnica numerosos métodos de co-transfección de la expresión y plásmidos indicadores y pueden usarse para el ensayo de co-transfección para introducir los plásmidos en un tipo de célula adecuada.

Cualquier compuesto que sea candidato para la modulación de la actividad de un receptor esteroideo puede probarse por estos métodos. Generalmente, los compuestos se prueban a varias concentraciones diferentes para optimizar las posibilidades de que la modulación de la actividad del receptor sea detectada y reconocida si está presente. Típicamente, los ensayos se llevan a cabo por triplicado o cuadruplicado y varían en el error experimental en menos de un 15%. Cada experimento se repite típicamente tres o más veces con resultados similares.

La actividad del gen indicador puede normalizarse de forma conveniente respecto al control interno y los datos representarse como número de veces de la activación relativa a las células sin tratar. Un compuesto control positivo (agonista) pueden incluirse junto con DMSO como controles de alta y baja para la normalización de los datos del ensayo. De igual forma, la actividad antagonista puede medirse determinando la capacidad de un compuesto para inhibir de forma competitiva la actividad de un agonista.

Adicionalmente, los compuestos y composiciones pueden evaluarse para determinar su capacidad para aumentar o reducir la expresión de genes conocidos por estar modulados por un receptor nuclear esteroideo y otros receptores nucleares *in vivo*, usando ensayos de transferencia Northern, RT PCR o análisis de micromatrices de oligonucleótidos para analizar los niveles de ARN. El análisis de transferencia Western puede usarse para medir la expresión de proteínas codificadas por genes diana del receptor de mineralocorticoides. Los genes que se conoce o sospecha están regulados por el receptor de mineralocorticoides, por ejemplo, incluyen; *sgk* (suero y cinasa regulada por glucocorticoide (NM_005627)), *Na/K ATPasa*, subunidades $\alpha 1$, $\beta 1$, *ENaC* (canal de Na epitelial (NM_001038)), *GILZ* (cremallera de leucina inducida por glucocorticoide (BC 061979)) y *NDRG2*, (gen 2 regulado cadena abajo por N-myc (NM_016250)).

Existen modelos animales establecidos y pueden usarse para perfilar con detalle y caracterizar los compuestos reivindicados. Estos sistemas modelo para RM incluyen el bioensayo Kagawa de electrolitos urinarios (Bhargava et al., *Endocrinology* 142(4): 1587-94, (2001)), el modelo Goldblatt (Nicoletti et al., *Hypertension* 26(1): 101-11, (1995)), el modelo de fibrosis cardíaca descrito en Ramires et al., (*J. Mol. Cell. Cardiol. Mar*;30 (3):475-83, (1998)), la lesión vascular renal en ratas SHRSP propensas al ictus y espontáneamente hipertensas que beben solución salina descrita en Rocha et al., (*Hypertension* 33 (1 Pt 2): 232-7, (1999)), y el modelo de roedor de necrosis miocárdica y arteriopatía renal descrito en Rocha et al., (*Endocrinology* Oct;141(10):3871-8 (2000)).

D. MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

También se describen en el presente documento métodos de uso de compuestos descritos y composiciones para el tratamiento o profilaxis local o sistémica de enfermedades, trastornos y afecciones humanas y veterinarias mediadas por, o afectadas de otro modo por uno o más receptores nucleares esteroideos, o en las que esté implicada actividad de un receptor nuclear esteroideo, incluyendo, sin limitación:

(a) Enfermedades o trastornos asociados con un exceso o déficit de ligandos de receptores esteroideos, o actividad de receptor esteroideo, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, síndrome de Conn, síndrome de Turner, terapias de reposición hormonal, menopausia, hipogonadismo, somatopausia, andropausia y viropausia;

(b) Enfermedades o trastornos relacionados con cáncer, incluyendo, por ejemplo, cánceres dependientes de hormonas tales como cáncer de mama (patente de Estados Unidos número 6,306,832), cáncer de próstata (patente de Estados Unidos número 5,656,651), hiperplasia prostática benigna (patente de Estados Unidos número 5,656,651), cáncer de ovario, cáncer de endometrio (patente de Estados Unidos número 6,593,322), leucemia (patente de Estados Unidos número 6,696,459) y linfoma (patente de Estados Unidos número 6,667,299);

(c) Enfermedades o trastornos relacionados con infertilidad incluyendo, por ejemplo, endometriosis, el control de la menstruación, sangrado uterino disfuncional, dismenorrea, endometriosis, meningiomas, leiomiomas (fibroides uterinos), la inducción del parto (patente de Estados Unidos número 6,358,947; patente de Estados Unidos número 5,843,933) y como moduladores de la fertilidad masculina y femenina (por ejemplo, como anticonceptivos y agentes para el control gestacional);

(d) Enfermedades o trastornos relacionados con síndromes metabólicos incluyendo, por ejemplo, síndrome X, hiperglucemia, insensibilidad a la insulina, diabetes, obesidad, almacenamiento o distribución de grasa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis e hiperuricemia (patente de Estados Unidos número 6,699,893, patente de Estados Unidos número 6,680,310; patente de Estados Unidos número 6,593,480; solicitud de patente de Estados Unidos número 2003/0028910);

(e) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción ósea o del cartílago, incluyendo, por ejemplo, osteoporosis, fragilidad, densidad ósea reducida e hipercalcemia (patente de Estados Unidos número 6,686,351; patente de Estados Unidos número 6,660,468; solicitud de patente de Estados Unidos número 2002/0187953);

(f) Enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con disfunción inmunitaria, incluyendo, por ejemplo, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de tejidos, cicatrización de heridas, alergias, enfermedad inflamatoria del intestino, Lupus Eritematoso, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis (patente de Estados Unidos número 6,699,893; patente de Estados Unidos número 6,380,223; patente de Estados Unidos número 6,716,829);

(g) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción cognitiva, incluyendo, por ejemplo, psicosis, trastorno cognitivo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno de la personalidad, enfermedad de

Parkinson, enfermedad de Alzheimer (patente de Estados Unidos número 6,620,802; patente de Estados Unidos número 6,734,211);

(h) Enfermedades o trastornos relacionados con presión arterial elevada, incluyendo, por ejemplo, retención de líquidos, edema, enfermedad cardiovascular e hipertensión (patente de Estados Unidos número 6,608,047);

5 (i) Enfermedades o trastornos relacionados con cardiopatías, incluyendo, por ejemplo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, disfunción diastólica, necrosis miocárdica, congestión venosa pulmonar, fibrilación auricular, infarto de miocardio, fibrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca crónica (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);

10 (j) Enfermedades o trastornos relacionados con enfermedad renal, incluyendo, por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, enfermedad del riñón poliquístico, nefropatía no diabética y enfermedad del riñón crónica; (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);

(k) Enfermedades o trastornos relacionados con fibrosis (patente de Estados Unidos número 6,716,829; patente de Estados Unidos número 6,391,867);

15 (l) Enfermedades o trastornos relacionados con disfunción epidérmica incluyendo, por ejemplo, acné, hirsutismo, alopecia y atrofia cutánea;

(m) Enfermedades o trastornos relacionados con atrofia muscular progresiva, incluyendo, por ejemplo, baja masa muscular, debilidad muscular, baja relación masa muscular a grasa.

20 También se describen métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para contracepción, métodos para regular la pérdida de pelo, métodos para regular la masa muscular, métodos para inducir pérdida de peso, métodos para regular la deposición o distribución de grasa, métodos para estimular la velocidad metabólica, métodos para alterar la relación masa muscular a grasa, métodos para regular el desarrollo y crecimiento de tejido epidérmico, métodos para regular la función cognitiva, métodos para regular el equilibrio electrolítico, métodos para regular la presión arterial y métodos para regular la función inmunológica.

25 En una forma de realización, compuestos y composiciones para su uso en la invención exhiben actividad agonista selectiva por algún receptor nuclear esteroideo, en uno de los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento. En una forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RM. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RA. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RG. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RE. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es un RRE.

30 En otra forma de realización, tales compuestos o composiciones exhiben actividad agonista parcial selectiva por al menos un receptor nuclear esteroideo, en uno de los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento. En una forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RM. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RA. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RG. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RG. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RE. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es un RRE.

35 En otra forma de realización, tales compuestos o composiciones exhiben actividad antagonista parcial selectiva por al menos un receptor nuclear esteroideo, en uno de los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento. En una forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RM. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RA. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RG. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RE. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es un RRE.

40 En otra forma de realización, tales compuestos o composiciones exhiben actividad antagonista selectiva por al menos un receptor nuclear esteroideo, en uno de los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento. En una forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RM. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RA. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RG. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RP. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es RE. En otra forma de realización el receptor nuclear esteroideo es un RRE.

45 Se entenderá por los expertos en la técnica que aunque los compuestos e isómeros, de la presente invención se emplearán típicamente como agonistas, agonistas, antagonistas o antagonistas selectivos, puede haber casos en los que se prefiera un compuesto con un perfil de receptor nuclear esteroide mixto. En otra forma de realización, tales compuestos o composiciones modulan al menos dos receptores nucleares esteroideos, en uno de los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento.

50

En un aspecto, los dos receptores esteroideos son RM y al menos un otro receptor nuclear seleccionado del grupo que consiste en RA, RP, RG, RE y RRE. En otro aspecto tales compuestos o composiciones modulan cualquier combinación de dos receptores nucleares seleccionados de RA, RP, RG, RE y RRE.

- 5 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento o profilaxis local o sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por los RM, o en las que está implicada actividad del RM. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad del RM o mineralocorticoides en el cuerpo, cardiopatía, fibrosis, síndromes metabólicos, disfunción cognitiva, enfermedad renal y presión arterial elevada.
- 10 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para el tratamiento o profilaxis sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por los RP, o en las que está implicada actividad del RP. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad del RP o progestinas en el cuerpo, infertilidad, disfunción cognitiva y cánceres.
- 15 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para el tratamiento o profilaxis sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por los RA, o en las que está implicada actividad del RA. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad del RA o andrógenos en el cuerpo, cardiopatía, disfunción cognitiva, enfermedad renal, cánceres, infertilidad, anemia, disfunción epidérmica, estreñimiento, ojo seco, enfermedad periodontal, disfunción inmunitaria, disfunción ósea o del cartílago, baja masa muscular y síndromes metabólicos.
- 20 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para el tratamiento o profilaxis sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por los RE, o en las que está implicada actividad del RE. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad del RE o estrógenos en el cuerpo, disfunción ósea o del cartílago, infertilidad, disfunción epidérmica, síndromes metabólicos, cánceres, cardiopatías y disfunción cognitiva.
- 25 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para el tratamiento o profilaxis sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por los RG, o en las que está implicada actividad del RG. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad del RG o glucocorticoides en el cuerpo, síndromes metabólicos, hipertensión, disfunción cognitiva, glaucoma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), disfunción ósea o del cartílago, disfunción inmunitaria, fractura ósea posquirúrgica, baja masa muscular y prevención de la fragilidad muscular.
- 30 También se describen en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos para el tratamiento o profilaxis sistémica de enfermedades, trastornos o afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otro modo por un RRE, o en las que está implicada actividad de un RRE. Tales trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, enfermedades asociadas con un exceso, o un déficit de actividad de un RRE en el cuerpo, disfunción ósea y del cartílago, síndromes metabólicos, cánceres, infertilidad, disfunción cognitiva y disfunción epidérmica.
- 35 40

E. TERAPIA DE COMBINACIÓN

- Además, se entenderá por los expertos en la técnica que los compuestos e isómeros de la presente invención, incluyendo composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, pueden usarse en una diversidad de terapias de combinación para tratar las afecciones y enfermedades descritas antes. Así, también se contempla en el presente documento el uso de compuestos e isómeros de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritos en el presente documento.
- 45

- También se contemplan en el presente documento terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más de los siguientes; inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, anticoagulantes, agentes contra el cáncer, antiarrítmicos, agentes antiinflamatorios, bloqueantes beta, antagonistas del canal del calcio, agentes moduladores de los lípidos, antagonistas de citocinas, medicamentos de digitalina (*Digitalis*), diuréticos, bloqueantes de endotelina, vasodilatadores, supresores inmunitarios y agentes hipoglucemiantes.
- 50

- El compuesto o composición proporcionados en el presente documento puede administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.
- 55

También se describen composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento y uno o más de los agentes anteriores.

- 5 También se describe una terapia de combinación que trata los efectos secundarios no deseados del tratamiento con esteroides. Estos efectos secundarios incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, efectos metabólicos, aumento de peso, atrofia muscular progresiva, descalcificación del esqueleto, osteoporosis, adelgazamiento de la piel y adelgazamiento del esqueleto. Sin embargo, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en combinación con agonistas de receptores esteroideos para bloquear alguno de estos efectos secundarios, sin inhibir la eficacia del tratamiento.
- 10 También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de cáncer y enfermedades y trastornos relacionados que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más agentes anticancerígenos.
- 15 También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de infertilidad y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos, agonistas de estrógeno y agonistas de progesterona.
- 20 También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de síndromes metabólicos y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos, seleccionados del grupo que consiste en fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona, mazindol; fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adrenorreceptor β_3 ; sibutramina, inhibidores de lipasa
- 25 gastrointestinal (tales como orlistat), leptina, un agente hipoglucemiante y un agente modulador de lípidos.
- También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de disfunción ósea o del cartílago, y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes
- 30 activos, seleccionados del grupo que consiste en supresores inmunitarios y agentes antiinflamatorios.
- También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de disfunción inmunitaria, y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos,
- 35 seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, inmunosupresores y antagonistas de citocinas.
- También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de disfunción cognitiva y enfermedades y trastornos relacionados que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con un antidepresivo.
- 40 También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de presión arterial elevada y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, anticoagulantes,
- 45 antiarrítmicos, bloqueantes beta, antagonistas del canal del calcio, agentes moduladores de los lípidos, antagonistas de citocinas, medicamentos de digitalina, diuréticos, bloqueantes de endotelina y vasodilatadores.
- También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de cardiopatía y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos seleccionados del
- 50 grupo que consiste en inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, anticoagulantes, antiarrítmicos, bloqueantes beta, antagonistas del canal del calcio, agentes moduladores de los lípidos, antagonistas de citocinas, medicamentos de digitalina, diuréticos, bloqueantes de endotelina y vasodilatadores.
- 55 También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de enfermedad renal y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos seleccionados del

grupo que consiste en inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, bloqueantes beta, antagonistas de citocina, agentes hipoglucemiantes y eritropoyetina.

También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de fibrosis, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes agentes activos seleccionados del grupo que consiste en, inhibidores de la ECA, antagonistas de citocinas, inmunosupresores y agentes antiinflamatorios.

También se describe una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas de disfunción epidérmica y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más de los siguientes, un agente modulador de los lípidos, un antibiótico o un agente antiinflamatorio.

F. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

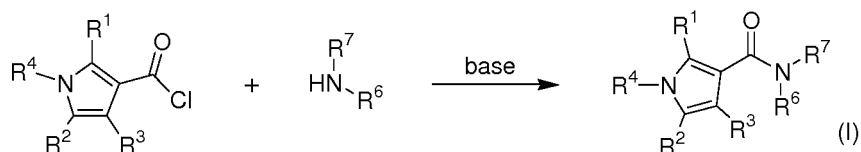
Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en el presente documento están disponibles de suministradores comerciales o por procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4ª Ed.; Wiley Interscience, New York). Todos los compuestos disponibles comercialmente se usaron sin purificación a no ser que se indique otra cosa. CDCl_3 (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) se usó en todos los experimentos como se indica. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H) (RMN) se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 MHz. Los picos significativos están tabulados e incluyen típicamente: número de protones, y multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho). Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (δ) relativo a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (EM) se obtuvieron como espectros de masas de ionización por electropulverización (IEP), que se registraron en un instrumento de HPLC/EM Perkin-Elmer SCIEX usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0,05%). La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (230-400 mallas) siguiendo el protocolo convencional (Still et al. (1978) J. Org. Chem. 43:2923). Se sobreentiende que en la siguiente descripción, combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas están permitidas solo si tales contribuciones dan lugar a compuestos estables bajo condiciones convencionales.

También se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos descritos a continuación, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protección por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Grupos protectores adecuados para mercapto incluyen $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo, arilo o aralquilo.

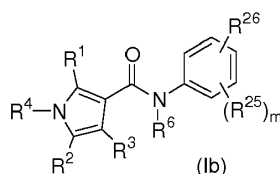
Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente qué posibilidades para cada sustitución son posibles para las condiciones de reacción de cada Esquema. Además, los sustituyentes están seleccionados entre componentes indicados en la memoria descriptiva anteriormente, y pueden unirse a materiales de partida, intermedios y productos finales según los esquemas conocidos por los expertos con conocimientos medios en la técnica.

También será evidente que muchos de los productos podrían existir como uno o más isómeros, es decir, isómeros E/Z, enantiómeros y/o diastereómeros.

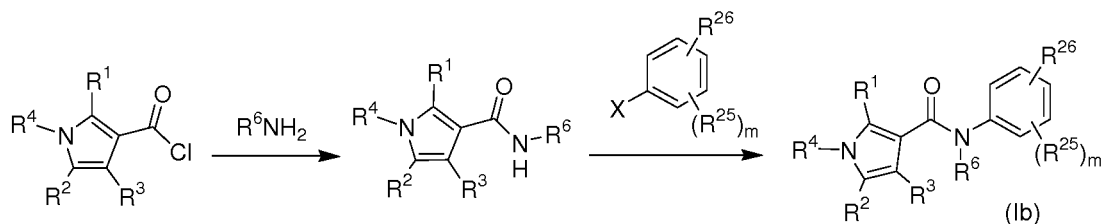
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se representa en el Esquema 1. En general, la acilación de una amina primaria o secundaria, $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$, con un cloruro de ácido pirrol-3-carboxílico bajo condiciones básicas y con calentamiento puede proporcionar una pirrol amida de fórmula (I). Por ejemplo, puede acilarse una heteroaril amina primaria con este cloruro de ácido proporcionando la amida correspondiente (I), donde R^6 es hidrógeno y R^7 es heteroarilo.

Esquema 1. Síntesis general de compuestos de fórmula (I)

Además, una anilina sustituida, tal como $[(R^{26})(R^{25})_m\text{PhN}(R^6)\text{H}]$, puede reaccionar con un cloruro de ácido pirrol-3-carboxílico de una forma que se describe antes proporcionando el pirrol correspondiente producto de fórmula (Ib), equivalente a la fórmula (I) donde R^7 es un fenilo sustituido.

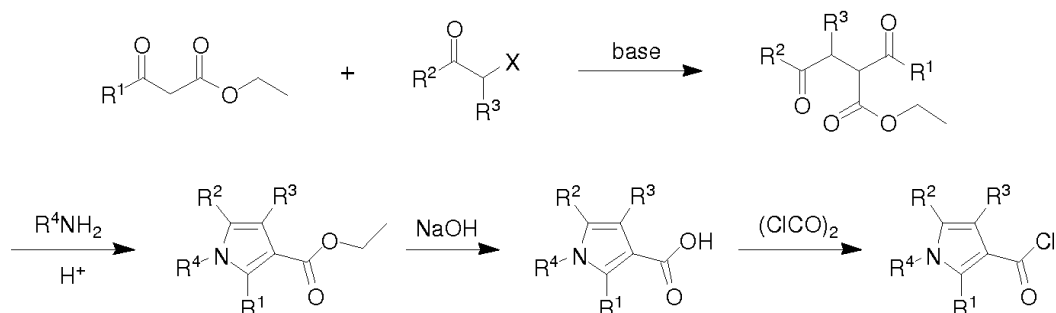


Los compuestos de fórmula (Ib) y compuestos análogos de fórmula (I) en la que R^7 es arilo o heteroarilo sustituido también pueden sintetizarse bajo condiciones alternas como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2. Preparación de compuestos de fórmula (Ib)

En general, una amina ($R^6\text{NH}_2$) puede reaccionar con un cloruro de ácido pirrol-3-carboxílico bajo condiciones básicas proporcionando la carboxamida correspondiente. Este intermedio amida puede reaccionar entonces con un bromuro (cloruro, yoduro, triflato o tosilato) de arilo (o heteroarilo) tal como, por ejemplo, bromobenceno sustituido bajo condiciones mediadas por cobre o paladio dando el producto correspondiente de fórmula (Ib), equivalente a la fórmula (I) donde R^7 es fenilo sustituido. La metodología de síntesis puede adaptarse de una de las condiciones más generales y robustas para amidaciones catalizadas por metal de transición que se han descrito por Buchwald (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421-7428; Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104).

En general, puede prepararse un cloruro de ácido pirrol-3-carboxílico como se representa en el Esquema 3.

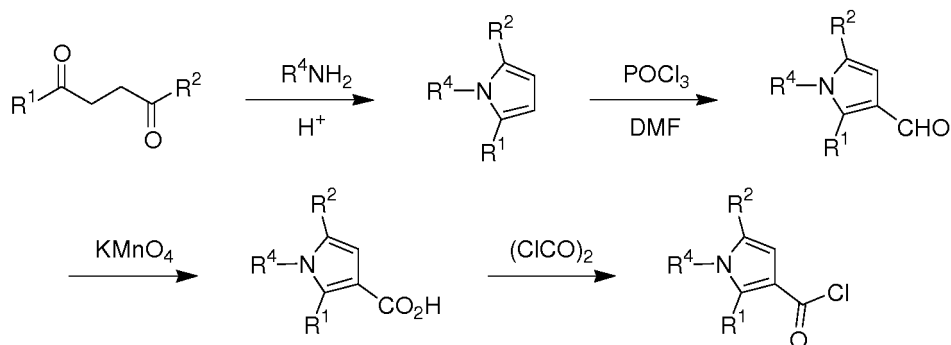
Esquema 3. Síntesis general de un cloruro de ácido pirrol-3-carboxílico

Puede hacerse reaccionar una halocetona ($X = \text{halo}$) con un β -cetoéster bajo condiciones básicas tales como, por ejemplo, hidruro de sodio en THF, proporcionando la correspondiente 1,4-dicetona. Este intermedio dicetona puede condensarse con una amina primaria ($R^4\text{NH}_2$) tal como, por ejemplo, donde R^4 es arilo o heteroarilo, bajo condiciones ácidas y con calentamiento proporcionando el éster de ácido pirrol-3-carboxílico respectivo. Este intermedio éster puede convertirse entonces en su correspondiente cloruro de ácido bajo condiciones típicas tales como, por ejemplo, primero hidrólisis con NaOH 2N en metanol y seguido de tratamiento con cloruro de oxalilo en

DCM. Igualmente, otros tipos de aminas primarias tales como, por ejemplo, bencil aminas (aralquil) pueden utilizarse en la secuencia de reacción proporcionando el correspondiente pirrol intermedio donde R^4 es bencilo.

Otros cloruros de ácido pirrol-3-carboxílico, tal como donde $R^1 = R^2$ y $R^3 = H$, pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 4.

5 **Esquema 4.** Preparación de otros cloruros de ácido pirrol-3-carboxílico

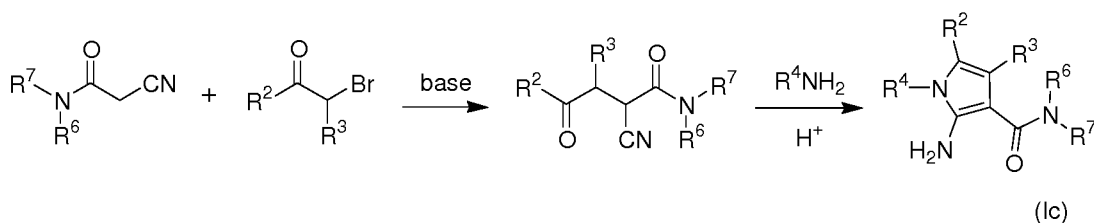


por ejemplo, donde $R^1=R^2$

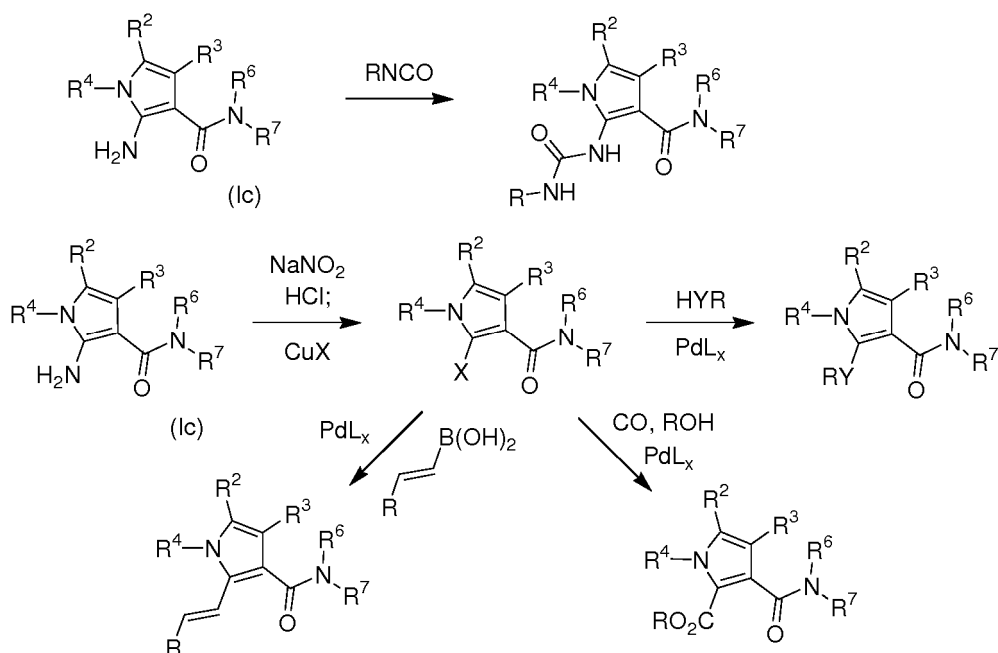
10 Así, por ejemplo, puede condensarse una amina primaria (R^4NH_2) y una 1,4-dicetona simétrica bajo condiciones de Paal-Knorr proporcionando el correspondiente pirrol 2,5-disustituido, que puede convertirse en su pirrol-3-carboxaldehído bajo condiciones típicas tales como, por ejemplo, formulación de Vilsmeier-Haack. Este intermedio aldehído puede oxidarse entonces al ácido carboxílico correspondiente bajo condiciones tales como, por ejemplo, $KMnO_4$ acuoso en acetona. A continuación, el ácido intermedio puede convertirse en su cloruro de ácido correspondiente bajo condiciones típicas.

15 Los productos de fórmula (I) en la que R^1 es NH_2 , equivalente a 2-aminopirroles (Ic), pueden prepararse como se representa en el Esquema 5. Esta secuencia de reacción se ha descrito en la bibliografía anterior (documento WO 03/027069). Primero, la alquilación de una cianoacetamida tal como, por ejemplo, donde R^7 es fenilo sustituido, con una bromocetona en presencia de una base, por ejemplo, NaOMe en metanol, puede proporcionar el intermedio dicetona correspondiente. Una mezcla de la dicetona y una amina primaria, R^4NH_2 , puede calentarse bajo condiciones ácidas proporcionando el 2-aminopirrol producto de fórmula (Ic).

20 **Esquema 5.** Preparación de compuestos de fórmula (Ic)

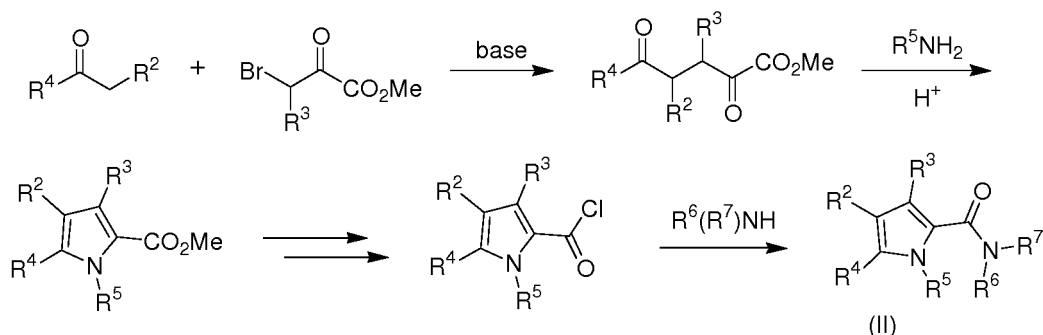


Este 2-aminopirrol (Ic) puede convertirse seguidamente en otros productos, de los cuales se representan en el Esquema 6 algunas reacciones de muestra.

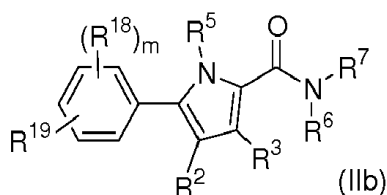
Esquema 6. Compuestos representativos derivados de 2-aminopirroles (Ic)

Por ejemplo, el tratamiento con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o isocianato bajo condiciones básicas puede proporcionar la amida o urea correspondientes, respectivamente. Como alternativa, la diazotación del 2-aminopirrol puede proporcionar la sal de diazonio, que puede convertirse en su 2-halopirrol o 2-cianopirrol bajo condiciones de Sandmeyer. A continuación, el 2-halopirrol puede someterse a otras reacciones catalizadas por metal de transición tales como aril-aminaciones, aril-amidaciones, síntesis de éter de Ullman y reacciones de acoplamiento cruzado (por ejemplo, Heck, Negishi, Suzuki y Sonogashira). Por ejemplo, el tratamiento con aminas o alcoholes bajo condiciones adecuadas promovidas por un catalizador de paladio puede proporcionar arilaminas (Y = NR) o éteres (Y = O). Además, el 2-halopirrol puede sufrir reacciones de carbonilación proporcionando los correspondientes ésteres de ácido pirrol-2-carboxílico. Estas transformaciones representan una muestra de las muchas reacciones que pueden concebirse para estos 2-aminopirroles.

Los compuestos de pirrol de fórmula (II) pueden prepararse como se representa en el Esquema 7. Primero, puede alquilarse una cetona apropiada con un halo-cetoéster bajo condiciones básicas dando el 2,5-dicetoéster correspondiente. Este dicetoéster intermedio puede reaccionar con una amina (R⁵NH₂) bajo condiciones de Paal-Knorr proporcionando el éster pirrol-2-carboxílico correspondiente. A continuación, este éster intermedio puede convertirse seguidamente en la amida correspondiente de fórmula (II) bajo condiciones previamente descritas.

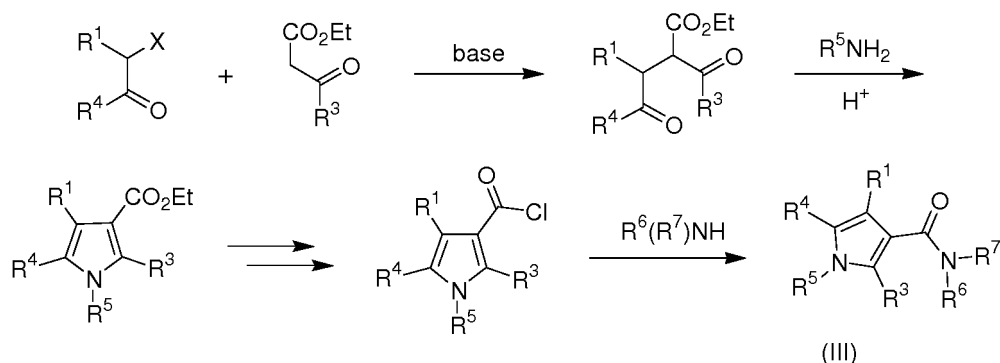
Esquema 7. Preparación de compuestos de fórmula (II)

Así, por ejemplo, una cetona donde R⁴ es fenilo sustituido puede alquilarse con 3-bromo-2-cetopiruvato de etilo (R³ = H) proporcionando el 2,5-dicetoéster correspondiente. Este dicetoéster intermedio puede condensarse con una amina tal como alquilamina proporcionando el éster pirrol-2-carboxílico correspondiente, en el que R⁵ es alquilo. Este éster intermedio puede convertirse en su cloruro de ácido y seguidamente condensarse con una amina, tal como heteroarilamina, proporcionando el producto de fórmula (IIb), equivalente a la fórmula (II) donde R⁴ es fenilo sustituido y R⁷ es heteroarilo.

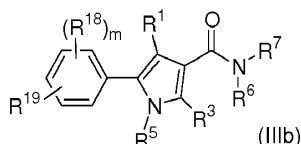


Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse como se representa en el Esquema 8. Aquí, una halocetona puede reaccionar con un β -cetoéster bajo condiciones básicas proporcionando una 1,4-dicetona. La dicetona intermedia puede condensarse como se ha descrito antes con una amina, R^5NH_2 , proporcionando el éster de ácido pirrol-3-carboxílico correspondiente. A continuación, este éster intermedio puede convertirse en su cloruro de ácido y luego condensarse con una amina, $R^6(R^7)NH$, proporcionando el producto de fórmula (III).

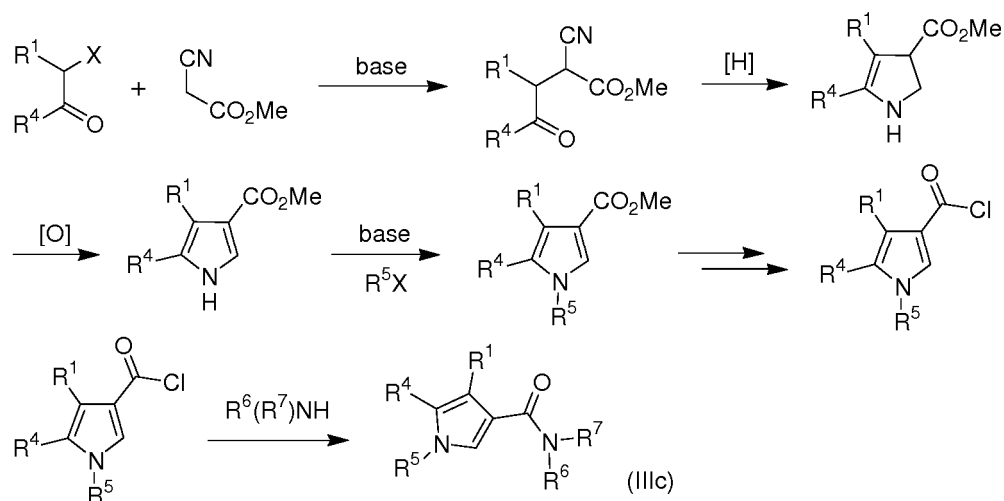
Esquema 8. Preparación general de compuestos de fórmula (III)



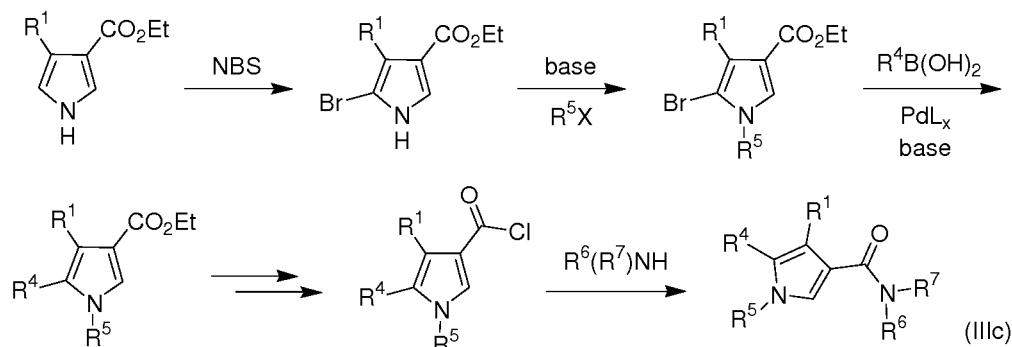
Así, por ejemplo, puede alquilarse acetoacetato de etilo con una halocetona tal como donde R^4 es fenilo sustituido dando la dicetona correspondiente. Bajo condiciones de Paal-Knorr esta dicetona puede condensarse con un alquilamina proporcionando el éster de ácido pirrol-3-carboxílico apropiado, que puede convertirse en su cloruro de ácido y luego condensarse con una amina, tal como heteroaril amina proporcionando el producto de fórmula (IIIb), equivalente a la fórmula (III) donde R^4 es fenilo sustituido y R^7 es heteroarilo.



Otros compuestos de fórmula (III), tales como cuando $R^3 = H$, pueden prepararse como se representa en el Esquema 9. Aquí, una halocetona puede reaccionar con un éster de cianoacetato bajo condiciones básicas proporcionando el correspondiente γ -cetoéster. El cetoéster intermedio puede ciclarse de forma reductora bajo condiciones tales como con Raney-Ni y ácido fórmico proporcionando el éster de ácido pirrolin-3-carboxílico correspondiente. Este éster intermedio puede oxidarse bajo condiciones tales como hidrogenación por transferencia con Pd al 10%/C dando el pirrol correspondiente, que puede alquilarse con un electrófilo adecuado, R^5X . El éster de ácido pirrol-3-carboxílico resultante puede convertirse en una amida de fórmula (IIIc) como se ha descrito antes. Por ejemplo, puede alquilarse cianoacetato de metilo con una halocetona, por ejemplo, R^4 es heteroarilo sustituido, dando el 2-ciano-4-cetoéster correspondiente. Este intermedio éster puede convertirse en su éster metílico del ácido pirrol-3-carboxílico como se describe antes y luego alquilarse por tratamiento secuencial con una base, por ejemplo, hidruro de sodio, y luego un electrófilo adecuado, por ejemplo, bromuro de alquilo. El éster resultante puede convertirse en su cloruro de ácido y luego tratarse con una amina, tal como anilina sustituida, proporcionando el producto correspondiente de fórmula (IIIc), equivalente a la fórmula (III) donde R^4 es heteroarilo sustituido y R^7 es fenilo sustituido.

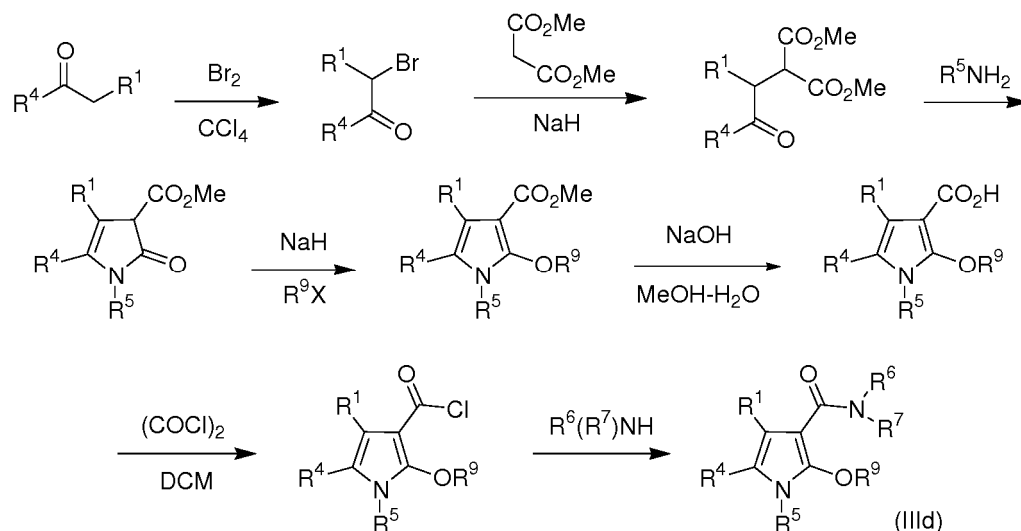
Esquema 9. Síntesis de otros compuestos de pirrol de fórmula (IIIc)

De forma alternativa, estos análogos (IIIc) pueden prepararse como se representa en el Esquema 10. Aquí, un éster del ácido pirrol-3-carboxílico puede bromarse bajo condiciones típicas, tales como con NBS, proporcionando el intermedio de 5-bromopirrol correspondiente. El tratamiento posterior con base seguido de un electrófilo adecuado (R^5X) puede proporcionar el intermedio de pirrol N-sustituido. A continuación, una reacción de acoplamiento cruzado de un ácido borónico apropiado y este intermedio bajo condiciones típicas de Suzuki puede proporcionar el intermedio de pirrol correspondiente, análogo al que se muestra en el Esquema 9. Igualmente, el éster de ácido pirrol-3-carboxílico resultante puede convertirse en amidas de fórmula (IIIc) como se describe antes. Además, la lista de ácidos borónicos adecuados es bastante extensa y puede consistir en ejemplos, donde R^4 puede ser alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y algunos otros.

Esquema 10. Preparación alternativa de compuestos de pirrol (IIIc)

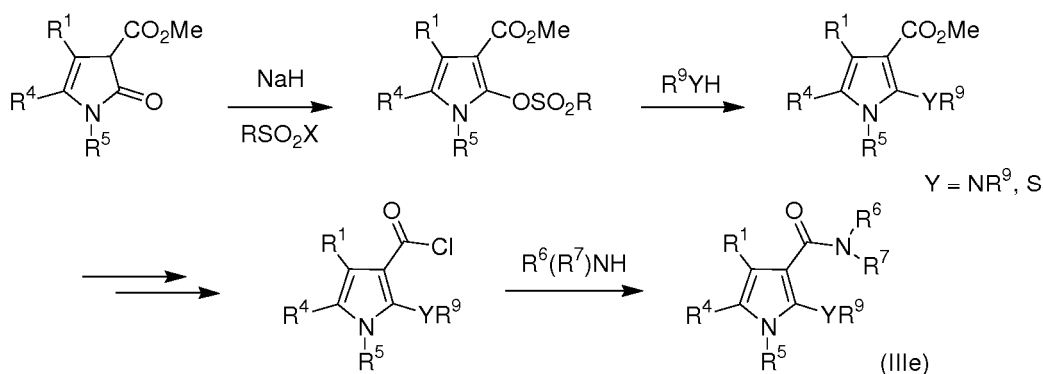
Los compuestos de fórmula (III) en los que R^3 es OR^9 , equivalente a 2-alcopirroles (IIId), pueden prepararse como se representa en el Esquema 11. Aquí, un diéster malonato puede alquilarse con una bromocetona adecuada bajo condiciones básicas, por ejemplo, NaH en THF, proporcionando un cetodiéster, que puede condensarse con una amina (R^5NH_2) bajo condiciones típicas dando el éster del ácido pirrolinona-3-carboxílico. Esta pirrolinona puede alquilarse con un electrófilo adecuado bajo condiciones básicas y el éster resultante puede convertirse seguidamente en su amida de fórmula (IIId) bajo condiciones previamente descritas.

Esquema 11. Síntesis de compuestos de pirrol (IIId)

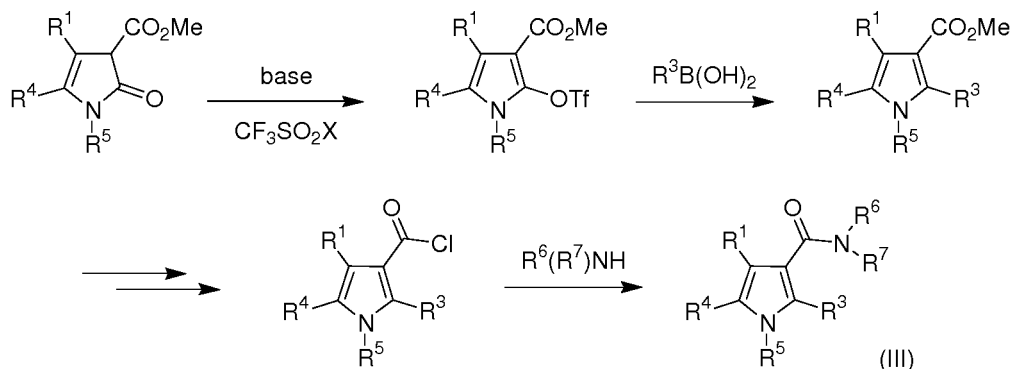


Además, los compuestos de fórmula (III) en los que R^3 es YR^9 pueden prepararse como se representa en el Esquema 12. Aquí, el éster del ácido pirrolinona-3-carboxílico, descrito antes en el Esquema 11, puede convertirse en un sulfonato activado tal como por tratamiento secuencial con una base adecuada, por ejemplo, NaH en THF, y luego anhídrido trifluorometano-sulfónico. Este intermedio de pirrol puede sufrir luego reacciones catalizadas por metal de transición tales como acoplamientos con aminas o tioles bajo condiciones apropiadas proporcionando las respectivas aril aminas y sulfuros. Igualmente, estos intermedios pueden convertirse en amidas de fórmula (IIle), equivalente a la fórmula (III) donde R^3 es una amina ($\text{Y} = \text{NR}^9$) o un sulfuro ($\text{Y} = \text{S}$).

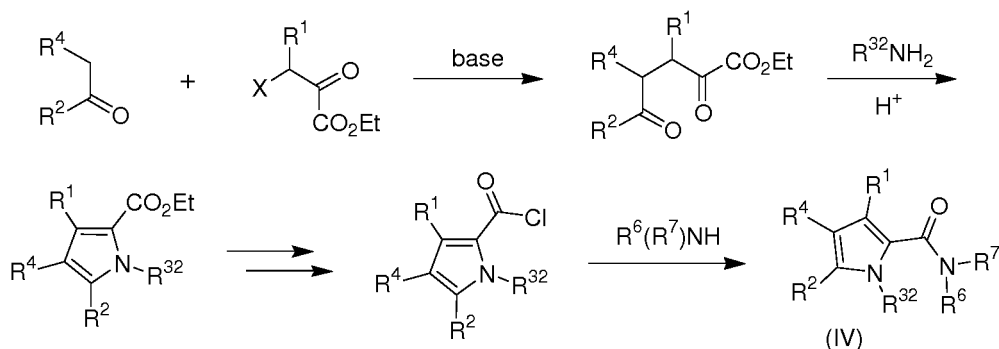
Esquema 12. Síntesis de compuestos de pirrol (IIle)



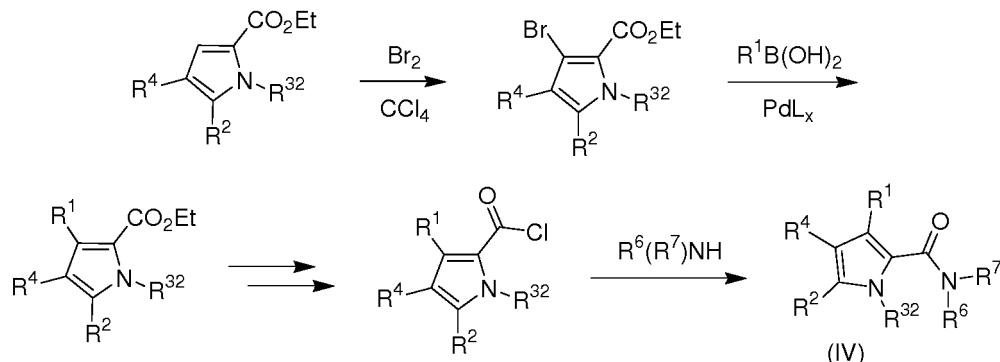
Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse como se representa en el Esquema 13. Así, por ejemplo, el triflato preparado en el Esquema 12 puede sufrir reacciones de Suzuki tales como con *B*-alquil-9-BBN proporcionando el pirrol correspondiente, en el que R^3 es alquilo. Y otras reacciones catalizadas por metal de transición pueden preverse para este sustrato.

Esquema 13. Síntesis de compuestos de pirrol de fórmula (III)

De forma similar, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse como se representa en el Esquema 14. Aquí, puede alquilarse una cetona con un halo-cetoéster, por ejemplo, bromopiruvato de etilo ($R^1 = H$), bajo condiciones básicas proporcionando el 2,5-dicetoéster correspondiente. Este intermedio dicetoéster puede condensarse como se describe antes con una amina, $R^{32}NH_2$, proporcionando el correspondiente éster pirrol-2-carboxílico. A continuación, este éster intermedio puede convertirse en su cloruro de ácido y luego condensarse con una amina proporcionando el producto de fórmula (IV).

Esquema 14. Preparación de compuestos de pirrol de fórmula (IV)

Además, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse como se representa en el Esquema 15. Aquí, un éster de ácido pirrol-2-carboxílico puede sufrir bromación bajo condiciones típicas tales como con bromo en tetracloruro de carbono proporcionando el éster de 4-bromopirrol correspondiente. Seguidamente, este intermedio puede sufrir reacciones de acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos proporcionando los ésteres producto correspondientes, que pueden convertirse en las amidas producto finales como se ha descrito antes. Y otras reacciones catalizadas por metal de transición pueden preverse para este sustrato, tales como Heck, Stille, aril aminación y amidación.

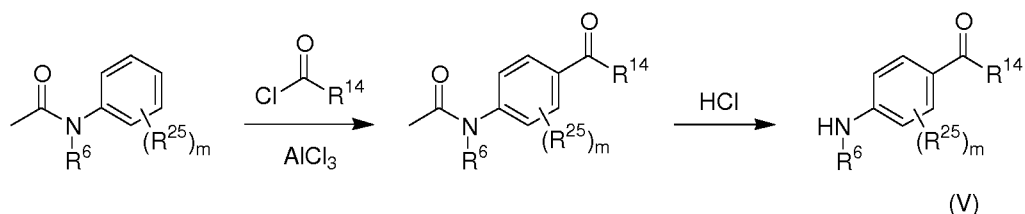
Esquema 15. Preparación de compuestos de pirrol de fórmula (IV)

Los Esquemas 1-15 representan la preparación de diversos isómeros de pirrol amida (I-IV), muchos de los cuales pueden generarse a partir de aminas disponibles comercialmente, R^6R^7NH . Además, un experto en la técnica de la síntesis química será familiar a numerosos procedimientos descritos en la bibliografía para la preparación de

aminas. Los siguientes esquemas se centran en varias reacciones usadas para la síntesis de aril y heteroaril aminas. En particular, los esquemas de reacción ejemplifican la preparación de aminas que tienen los siguientes grupos funcionales: cetona, sulfona, sulfonamida y éter. Pueden preverse muchas otras modificaciones y síntesis para aril o heteroaril aminas sustituidas. En general, las aminas alifáticas están fácilmente disponibles de suministradores comerciales. También se ha documentado extensamente la preparación de aminas alifáticas en la bibliografía y, así, no se elaborará en el presente documento.

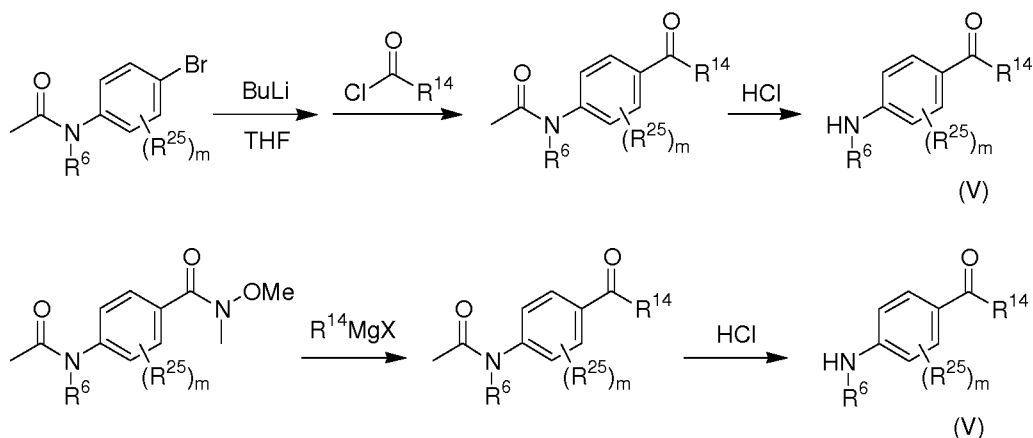
Como se muestra en el Esquema 16, pueden prepararse aminoaril-cetonas (V) a partir de acetanilidas bajo condiciones de Friedel-Crafts [véase J. Med. Chem. 1983, 26, 96-100]. Así, las acetanilidas pueden acilarse, por ejemplo, con cloruros de arilo proporcionando acetamidobenzofenonas en las que R^{14} es fenilo sustituido. La desprotección de las acetamidas bajo condiciones típicas puede proporcionar las amino-benzofenonas (V) correspondientes, que pueden incorporarse a amidas de fórmulas (I-IV).

Esquema 16. Preparación aminoaril cetonas (V)

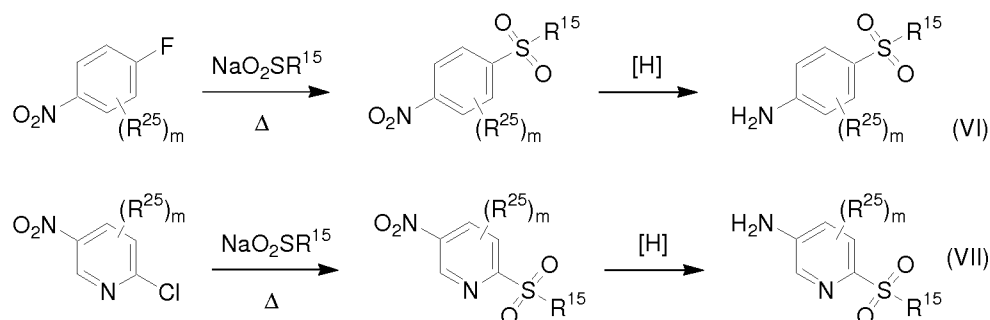


Las aminoaril cetonas (V) también pueden prepararse mediante intermedios organometálicos como se representa en el Esquema 17. Así, por ejemplo, puede generarse una especie de aril litio a partir de una bromo-acetanilida y luego añadirse a un cloruro de ácido proporcionando la correspondiente cetona. La posterior desprotección bajo condiciones típicas puede proporcionar entonces la aminoaril cetona (V) deseada. Como alternativa, puede tratarse una amida de Weinreb adecuada con un reactivo de Grignard proporcionando la correspondiente cetona, que puede desprotegerse de igual modo. Estas secuencias de reacción también pueden aplicarse a materiales de partida apropiados para la preparación de isómeros *orto* y *meta*.

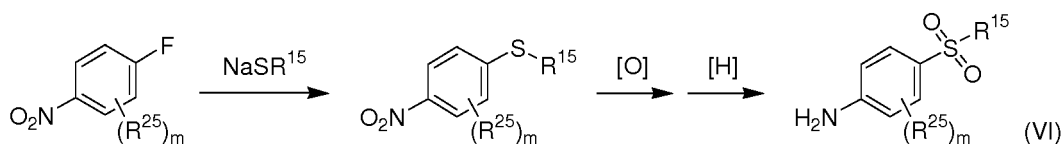
Esquema 17. Síntesis alternativa de aminoaril cetonas (V)



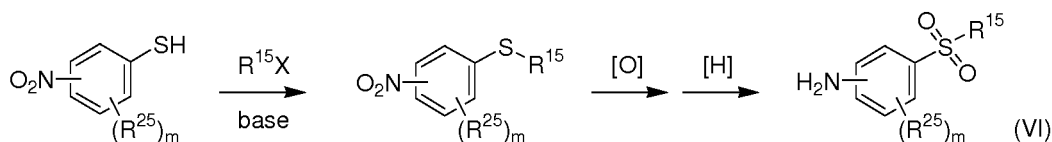
Las aminoaril sulfonas pueden prepararse a partir de fluoro-nitrobencenos apropiadamente sustituidos y sales de metales de ácido sulfinico como se representa en el Esquema 18. Así, una especie de 4-fluoro-nitrobenceno puede reaccionar, por ejemplo, con metanosulfonato de sodio proporcionando el correspondiente 4-metanosulfonil-nitrobenceno. La reducción del intermedio de nitro bajo condiciones típicas tales como cloruro de estaño proporciona luego la 4-metanosulfonil-anilina (VI) deseada, que puede incorporarse a amidas de fórmulas (I-IV). Químicas similares pueden lograrse para especies isoméricas así como análogos de heteroarilo tales como los representados por las especies de piridina (VII).

Esquema 18. Preparación de aminoaril sulfonas (VI) y análogos de piridina (VII)

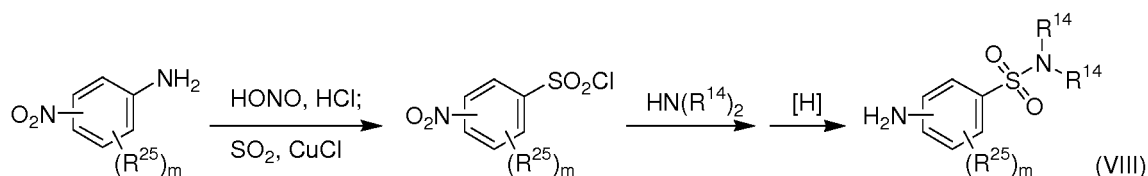
De igual modo, pueden prepararse aminoaril sulfonas (VI) como se representa en el Esquema 19. Aquí, tioles o tiolatos pueden reaccionar con haluros de arilo o haluros de heteroarilo activados dando los sulfuros correspondientes, que pueden oxidarse bajo condiciones de la bibliografía tales como con mCPBA proporcionando sulfonas intermedias. La posterior reducción del resto nitro bajo condiciones típicas, por ejemplo, cloruro de estaño, puede proporcionar los respectivos intermedios de aril o heteroaril amina, que pueden incorporarse en amidas de fórmulas (I-IV). Así, por ejemplo, los alquil o aril tiolatos pueden sufrir la secuencia de reacciones con fluoro-nitrobencenos sustituidos de forma apropiada como se describe proporcionando las correspondiente sulfonas (VI), donde R^{15} es alquilo o arilo, respectivamente. Pueden preverse químicas similares para otros isómeros de arilo o heteroarilo, tal como la derivadas de una especie otro-fluoro.

Esquema 19. Síntesis alternativa de aminoaril sulfonas (VI)

Además, los aril y heteroaril tioles pueden estar sustituidos, por ejemplo, alquilados con un bromuro de alquilo, y luego convertirse en las sulfonas correspondientes (VI y VII) como se muestra en el Esquema 20.

Esquema 20. Síntesis alternativa de aminoaril sulfonas (VI)

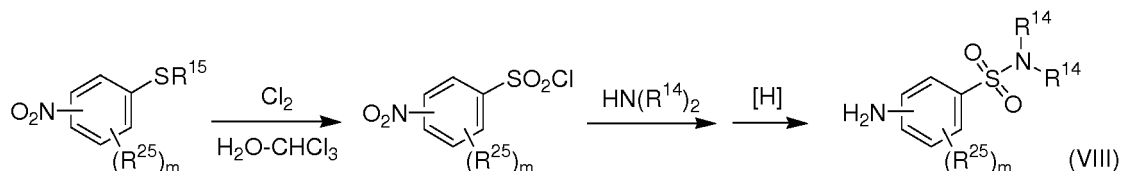
Las sulfonamidas (VIII) pueden prepararse como se representa en el Esquema 21. Aquí, pueden diazotarse diversas nitro-anilinas bajo condiciones típicas y luego convertirse directamente en su correspondiente cloruro de sulfonilo, por ejemplo, con dióxido de azufre y cloruro cuproso bajo condiciones ácidas [patente de Estados Unidos 4,456,469; solicitud de patente en Reino Unido GB 2,246,352 A; J. Med. Chem. 2003, 46, 1811-1823]. El posterior tratamiento del cloruro de sulfonilo aislado con una amina, $(R^{14})_2NH$, seguido de reducción bajo condiciones típicas puede proporcionar la aminoaril sulfonamida (VIII), que puede incorporarse en las amidas de fórmulas (I-IV). Pueden preverse químicas similares para otros análogos de heteroarilo comenzando con las nitro-heteroarilaminas apropiadas.

Esquema 21. Preparación de aminoaril sulfonamidas (VIII)

De forma alternativa, pueden sintetizarse aminoaril sulfonamidas (VIII) como se describe en el Esquema 22. Aquí, pueden prepararse cloruros de nitroaril-sulfonilo a partir de nitroaril-sulfuros por reacción con un agente de cloración,

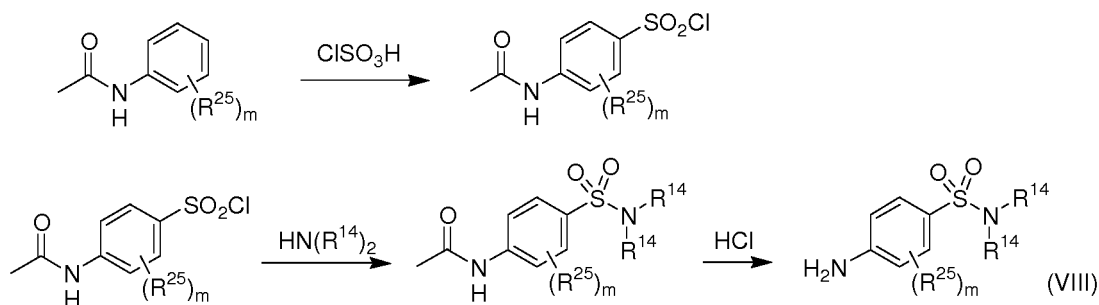
por ejemplo, cloro, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo en presencia de agua [solicitud de patente del Reino Unido GB 2,246,352 A]. El cloruro de sulfonilo puede convertirse entonces en su aminoaril sulfonamida como se ha descrito antes. Así, por ejemplo, un haluro de nitroarilo puede reaccionar con benciltiolato de sodio proporcionando el sulfuro correspondiente donde R^{15} es bencilo. A continuación, este sulfuro puede convertirse en su cloruro de sulfonilo, condensarse con una amina y luego reducirse proporcionando la correspondiente sulfonamida (VIII), que puede incorporarse a amidas de fórmulas (I-IV).

Esquema 22. Síntesis alternativa de aminoaril sulfonamidas (VIII)



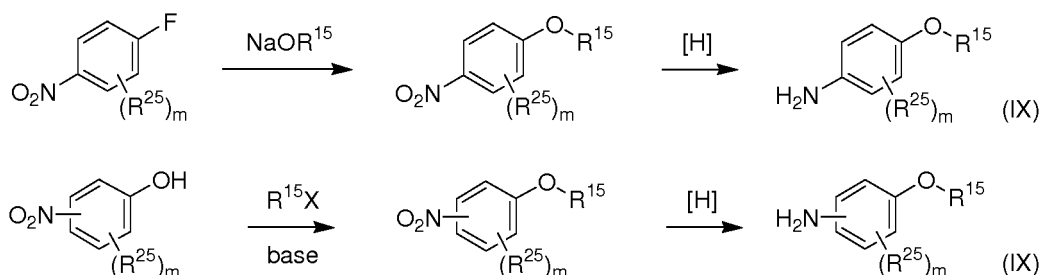
Además, las acetanilidas puede sufrir clorosulfonación bajo condiciones típicas, tales como con ácido clorosulfónico [véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 2003, 46, 2187-2196], proporcionando clorosulfonil-acetanilidas como se muestra en el Esquema 23. A continuación, el intermedio puede convertirse directamente en las sulfonamidas correspondientes tras tratamiento con una amina, $HN(R^{14})_2$. La aminoaril sulfonamida producto (VIII) puede obtenerse entonces tras desprotección de la acetamida bajo condiciones típicas.

Esquema 23. Síntesis alternativa de aminoaril sulfonamidas (VIII)



Pueden prepararse aminoaril éteres (IX) por cualquiera de los métodos descritos en el Esquema 24. En el primero, por ejemplo, un alcóxido puede reaccionar con una especie de nitroarilo activada tal como un 4-fluoro-nitrobenceno proporcionando el alquil nitrofenil éter correspondiente. Este intermedio éter puede reducirse entonces, tal como por hidrogenación catalítica, dando un aminoaril éter producto (IX). Pueden preverse químicas similares donde el alcóxido es reemplazado por un fenóxido o análogo heterocíclico. Además, la especie nitroarilo puede reemplazarse por un análogo halo-nitroheteroaromático. En la segunda secuencia, por ejemplo, una especie de nitro-fenol puede sustituirse, por ejemplo, alquilarse con un bromuro de alquilo, y luego reducirse como se ha descrito antes proporcionando los aminoaril éteres (IX) correspondientes. Además, la especie de nitro-fenol puede sufrir sustitución bajo condiciones de Mitsunobu con alcoholes proporcionando alquil nitrofenil éteres similares, que pueden sufrir reducción dando los éteres correspondientes (IX). Todos estos aminoaril éteres pueden incorporarse seguidamente a amidas de fórmulas (I-IV).

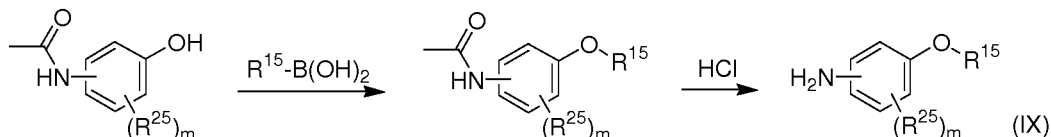
Esquema 24. Preparación de aminoaril éteres (IX)



De forma alternativa, los aminoaril éteres (IX) donde R^{15} es arilo o heteroarilo pueden prepararse como se representa en el Esquema 25. Un acetamido-fenol puede sufrir reacciones mediadas por cobre con ácidos aril o heteroaril borónicos proporcionando los aril éteres correspondientes. Estos intermedios de éter pueden desprotegerse bajo condiciones típicas proporcionando los diaril éteres deseados de fórmula (IX) donde R^{15} es arilo

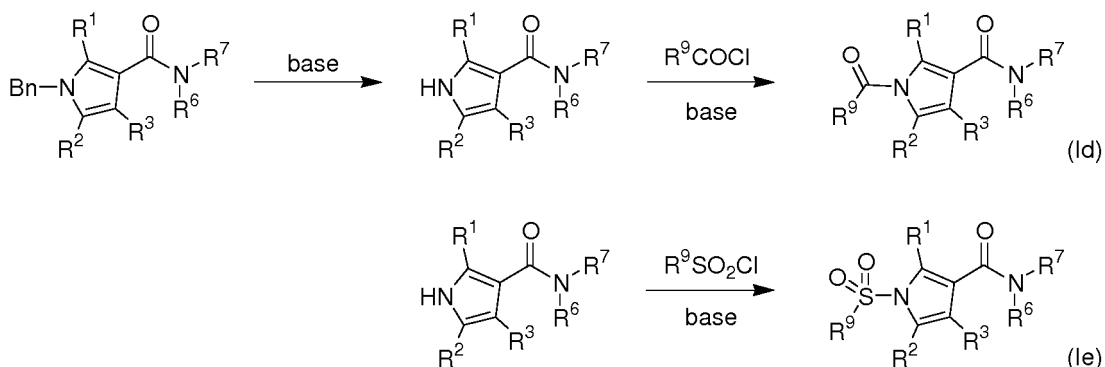
o heteroarilo. Así, por ejemplo, la reacción con un ácido fenil-borónico sustituido puede proporcionar el difenil éter correspondiente, que puede desprotegerse y luego incorporarse a amidas de fórmulas (I-IV).

Esquema 25. Síntesis alternativa de aminoaril éteres (IX)



- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde R^4 es acilo o sulfonilo pueden prepararse como se representa en el Esquema 26. Aquí, las amidas de fórmula (I) en las que R^4 es bencilo pueden convertirse en amidas (I) en las que R^4 es hidrógeno bajo condiciones típicas tales como mediante hidrogenación catalizada por paladio. Los pirroles resultantes pueden sufrir entonces reacciones con electrófilos adecuados tales como, por ejemplo, cloruros de ácido proporcionando las amidas (Id) correspondientes, equivalentes a la fórmula (I) donde R^4 es acilo. Igualmente, el intermedio de pirrol puede reaccionar con cloruros de sulfonilo proporcionando diversas amidas (es decir), equivalentes a la fórmula (I) donde R^4 es sulfonilo.

Esquema 26. Síntesis de compuestos de fórmulas (Id) y (Ie).

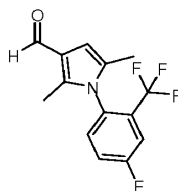


G. EJEMPLOS

- 15 Los ejemplos anteriores se proporcionan solo con el objeto de ilustrar la presente invención y no pretenden en modo alguno limitar el ámbito de la misma. El experto comprenderá que son posibles variaciones considerables en la práctica de la presente invención dentro del ámbito tal como se reivindica más adelante.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE 1-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-2,5DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBALDEHÍDO



- 20 A. Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina (4,4 g, 24,6 mmol), 2,5-hexanodiona (2,8 g, 24,5 mmol) y ácido acético (0,28 ml) se calentó hasta 100°C. Después de 3h la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluyendo con EtOAc/Hex (0:100 a 10:90) proporcionando 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol como un aceite amarillo (3,19 g, 50%); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,52(dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7,35(dt, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 7,25(dd, *J* = 5, 8 Hz, 1H), 5,90(s, 2H), 1,91(s, 6H); EM (IEP) *m/z* 258 [M+H]⁺.

- 30 A DMF anhidro (10 ml) enfriado bajo nitrógeno hasta 0°C se añadió oxiclورو de fósforo (1,2 ml, 13,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se añadió en varias porciones una solución de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol (3,19 g, 12,4 mmol) en DMF anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 0-3°C durante 10 min y luego se calentó el matraz de reacción en un baño de aceite a 95-100°C. Después de calentar 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre 200 ml de NaOH 1M enfriado en hielo. La suspensión resultante se extrajo dos veces con DCM. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con EtOAc/Hex (10:90 a

30:70) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (1,3 g, 37%); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,90(s, 1H), 7,58(dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,43(m, 1H), 7,29(dd, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 6,39(s, 1H), 2,20(s, 3H), 1,91(s, 3H); EM (IEP) m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación de cloruro de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo

- 5 B. A una solución de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,5 g, 5,3 mmol) en acetona (150 ml) se añadió una solución 0,3 M de KMnO_4 (150 ml). La mezcla de reacción se agitó 3h a temperatura ambiente y luego se cargó con H_2O_2 al 10% (5 ml). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para eliminar la acetona. La suspensión acuosa restante se acidificó con ácido acético. Los precipitados se recuperaron por filtración y se secaron a alto vacío proporcionando ácido
- 10 1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,99 g, 62%) como un polvo amarillo pálido; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,56(dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,41(m, 1H), 7,27(dd, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 6,42(s, 1H), 2,21(s, 3H), 1,90(s, 3H); EM (IEP) m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 A una suspensión de ácido 1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,65 g, 2,16 mmol) en tolueno anhidro (5,0 ml) enfriada hasta $0-3^\circ\text{C}$ se añadieron cloruro de tionilo (0,25 ml) y DMF (20 μl). La mezcla de reacción se siguió calentando hasta temperatura ambiente donde se dejó durante 3 h y luego se concentró a vacío. El residuo se evaporó dos veces en 5 ml de tolueno para eliminar el cloruro de tionilo y luego se trituró en 3 ml de hexanos. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida y secó bajo alto vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,44 g, 64%) como un sólido marrón pálido; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,59(dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,44(m, 1H), 7,27(dd, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,17(s, 3H), 1,89(s, 3H); EM (IEP) m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

Preparación de [4-(sulfamoil)fenil]-amida del ácido 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

- C. En un vial de 3,696 ml (1 dram) secado al horno se añadió cloruro del ácido 2,5-dimetil-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (106 mg, 332 μmol), sulfanilamida (62,0 mg, 360 μmol), THF anhidro (2,0 ml) y diisopropiletilamina (50 μl). El vial se selló y se calentó a 80°C durante una noche.
- 25 El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2), eluyendo con EtOAc/Hex (30:70 a 60:40) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (99 mg, 66%); RMN de ^1H (CDCl_3):

δ 8,85(s, 1H), 7,88(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,84(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,58(dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,46(m, 1H), 7,31(dd, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 6,46(s, 1H), 6,19(s, 2H), 2,25(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 D. De una forma similar a la descrita en los Ejemplos 1A-1C, pero reemplazando 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina por 2-(trifluorometil)anilina, se preparó el siguiente compuesto:

(4-Sulfamoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,5(s, 1H), 7,77(d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,68(m, 3H), 7,57(t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,51(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,26(d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,98(s, 2H), 6,42(s, 1H), 3,08(s, 3H), 1,90(s, 3H); EM (IEP) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 E. De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1C, pero reemplazando sulfanilamida por las aminas apropiadas, se prepararon los siguientes compuestos:

[4-(Benzoil)fenil]-amida del ácido 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,84(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,75-7,80(m, 3H), 7,74(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,55-7,6(m, 2H), 7,48(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,43(dt, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,28(dd, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,25(s, 1H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 [4-(Metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,90(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,83(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,72(s, 1H), 7,58(dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,44(dt, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 7,29(dd, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 6,23(s, 1H), 3,06(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,95(s, 3H); EM (IEP) m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

F. De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D, pero reemplazando sulfanilamida por las aminas apropiadas, se prepararon los siguientes compuestos:

- 45 Éster etílico del ácido 1-[4-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-fenil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,04(s, 1H), 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72-7,77(m, 3H), 7,64-7,68(m, 2H), 7,38(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,28(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,23(s, 1H), 4,33(q, $J = 6$ Hz, 2H), 2,56(s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,95(s, 3H), 1,38(t, $J = 6$ Hz); EM (IEP) m/z 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 50 [4-Bencenosulfonil]fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,89-7,95(m, 4H), 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71-7,76(m, 3H), 7,66(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,47-7,57(m, 3H), 7,26(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,19(s, 1H), 2,23(s, 3H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(9-Oxo-9H-fluoren-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,13(s, 1H), 7,81(d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,55-7,68(m, 5H), 7,49(d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,40(t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,19-7,24(m, 2H), 7,14(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,16(s, 1H), 2,21(s, 3H), 1,88(s, 3H); EM (IEP) m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [3-(Sulfamoi)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CD_3OD): δ 8,21(s, 1H), 7,85(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73(m, 2H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,39(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,43(s, 1H), 2,10(s, 3H), 1,84(s, 3H); EM (IEP) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 5 Éster etílico del ácido 3-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-benzoico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,04-8,08(m, 2H), 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,65(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60(s, 1H), 7,42(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,22(s, 1H), 4,38(q, $J = 7$ Hz, 2H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H), 1,40(t, $J = 7$ Hz, 3H); EM (IEP) m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 (1-Oxo-indan-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,12(s, 1H), 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64-7,76(m, 4H), 7,26-7,31(m, 2H), 6,22(s, 1H), 3,13(m, 2H), 2,69(m, 2H), 2,27(s, 3H), 1,95(s, 3H); EM (IEP) m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15 Éster etílico del ácido 1-[4-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-fenil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71-7,75(m, 3H), 7,64-7,68(m, 2H), 7,36(d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,28(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,23(s, 1H), 4,33(q, $J = 7$ Hz, 2H), 2,51(s, 6H), 2,27(s, 3H), 1,94(s, 3H), 1,38(t, $J = 7$ Hz, 1H); EM (IEP) m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20 [4-(Benzoil)fenil]-amida del ácido 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,71-7,88(m, 9H), 7,65(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58(t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,82(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,27(d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,25(s, 1H), 2,27(s, 3H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20 [4-(Metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,90(t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,82(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,74(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(s, 1H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,23(s, 1H), 3,05(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25 [4-(Trifluorometanosulfonil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,98(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,93(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,83(s, 1H), 7,75(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,68(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,23(s, 1H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 [4-(Butiril)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,06(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,96(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75-7,85(m, 4H), 7,36(d, $J = 1$ Hz), 6,31(s, 1H), 3,01(t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,36(s, 3H), 2,03(s, 3H), 1,86(sextuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 1,10(t, $J = 3$ Hz); EM (IEP) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 (5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,95(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78-7,82(m, 2H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53(s, 1H), 7,29(s, 1H), 7,20(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,13(s, 1H), 2,90(m, 2H), 2,56(m, 2H), 2,19(s, 3H), 2,06(m, 2H), 1,87(s, 3H); EM (IEP) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 35 Éster metílico del ácido 4-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-2-metoxi-benzoico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,74-7,81(m, 3H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,55(s, 1H), 7,20(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,80(d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,14(s, 1H), 3,89(s, 3H), 3,80(s, 3H), 2,20(s, 3H), 1,87(s, 3H); EM (IEP) m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40 (2-Metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,20(s, 1H), 8,04(d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,81(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76(s, 1H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,20(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16(d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,18(s, 1H), 6,11(s, 1H), 2,31(s, 3H), 2,20(s, 3H), 1,87(s, 3H); EM (IEP) m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40 [(4-Fenilsulfanil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,6(s, 1H), 8,01(d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,92(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80-7,85(m, 3H), 7,50(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,33(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,19-7,24(m, 3H), 6,63(s, 1H), 2,14(s, 3H), 1,89(s, 3H); EM (IEP) m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 45 [4-(Dimetilsulfamoi)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,7-7,8(m, 4H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,24(s, 1H), 2,70(s, 6H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 45 [4-(Piridin-4-carbonil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,75(d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,81(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,71(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,61-7,68(m, 4H), 7,57-7,60(m, 3H), 7,21(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,16(s, 1H), 2,21(s, 3H), 1,88(s, 3H); EM (IEP) m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 50 (4-Guanidinosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (sal TFA- $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,8(s, 1H), 8,12(d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,03(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,98(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,92(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,79(d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,8(s ancho, 4H), 6,76(s, 1H), 2,25(s, 3H), 2,00(s, 3H); EM (IEP) m/z 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [4-(Cianofenil-metil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74-7,76(m, 2H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,26-7,40(m, 8H), 6,24(s, 1H), 5,15(s, 1H), 2,24(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [4-(Piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,89(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66-7,82(m, 7H), 7,29(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,26(s, 1H), 3,00(m, 4H), 2,26(s, 3H), 1,97(s, 3H), 1,66(m, 4H), 1,44(m, 2H); EM (IEP) m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 5 [4-(Metilsulfanil)fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,2-7,3(m, 4H), 6,20(s, 1H), 2,47(s, 3H), 2,22(s, 3H), 1,92(s, 3H); EM (IEP) m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,25-7,28(m, 2H), 7,09(s, 1H), 6,75(s, 1H), 2,42(s, 3H), 2,29(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 Éster etílico del ácido 5-[[2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,85(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,71(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,63(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,23-7,27(m, 2H), 6,38(s, 1H), 4,28(q, $J = 7$ Hz, 2H), 2,19(s, 3H), 1,89(s, 3H), 1,35(t, $J = 7$ Hz, 3H); EM (IEP) m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (4-(Benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,71-7,88(m, 9H), 7,65(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,48(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,27(d, $J = 1$ Hz), 6,25(s, 1H), 2,27(s, 3H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15 Indan-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,57(s, 1H), 7,49(s ancho, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15-7,23(m, 2H), 6,19(s, 1H), 2,89(quintuplete, $J = 8$ Hz, 4H), 2,24(s, 3H), 2,09(quintuplete, $J = 8$ Hz, 2H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20 (3-Benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,11(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,81-7,89(m, 4H), 7,74(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,45-7,52(m, 4H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,27(s, 1H), 2,26(s, 3H), 1,94(s, 3H); EM (IEP) m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (3-Metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,63(s, 1H), 7,59(s, 1H), 7,23-7,33(m, 3H), 7,01(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,22(s, 1H), 2,52(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,95(s, 3H); EM (IEP) m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25 (4-(Benzoiloxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,84(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,70(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,54(s, 1H), 7,40-7,48(m, 4H), 7,37(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,31(t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,24(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,96(d, $J = 7$ Hz, 2H), 6,19(s, 1H), 5,04(s, 2H), 2,23(s, 3H), 1,91(s, 3H); EM (IEP) m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 (4-(Fenoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,57(s ancho, 1H), 7,56(d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,32(t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,26(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,07(t, $J = 1$ Hz), 6,97-7,02(m, 4H), 6,21(s, 1H), 2,25(s, 3H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 35 Benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,72(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64(t, $J = 3$ Hz), 7,39(s, 1H), 7,35(s, 1H), 7,26(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,76(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,17(s, 1H), 5,95(s, 2H), 2,25(s, 3H), 1,93(s, 1H); EM (IEP) m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (3-Acetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,14(s, 1H), 7,96(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,88(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,86(s, 1H), 7,65-7,74(m, 4H), 7,44(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,26(s, 1H), 2,62(s, 3H), 2,25(s, 3H), 1,93(s, 3H); EM (IEP) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40 (4-Acetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,96(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,87(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,83(s, 1H), 7,71-7,55(m, 3H), 7,66(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,25(s, 1H), 2,58(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,93(s, 1H); EM (IEP) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,58(s, 1H), 2,75(s, 3H), 2,29(s, 3H), 1,92(s, 3H); EM (IEP) m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 45 (5-Etilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,88(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,67(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,55(s, 1H), 3,26(q, $J = 7$ Hz, 2H), 2,29(s, 3H), 1,94(s, 3H), 1,45(t, $J = 7$ Hz, 3H); EM (IEP) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 374 (MH+);
- 50 4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 441 (MH+);
- 3-Metil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 387 (MH+);

- [2-(2,4-Diclorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 455 (MH+);
- 2-Etoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 417 (MH+);
- Metilfenetil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
- 5 (1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanona; EM (EP): 385 (MH+);
- (3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanona; EM (EP): 399 (MH+);
- 4-Metilbencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 387 (MH+);
- 3-Cloro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 407 (MH+);
- (2-p-Tolil-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
- 10 3-Metoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 403 (MH+);
- [2-(4-Fluorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 405 (MH+);
- [2-(2-Metoxifenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 417 (MH+);
- [2-(3-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 421 (MH+);
- [2-(3-Fluorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 405 (MH+);
- 15 (1-Fenilpropil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
- (1-Metil-3-fenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 415 (MH+);
- 3-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 441 (MH+);
- (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 379 (MH+);
- 4-Fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 391 (MH+);
- 20 (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 363 (MH+);
- [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 447 (MH+);
- 2-Fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 391 (MH+);
- Indan-1-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 399 (MH+);
- [2-(2-Fluorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 405 (MH+);
- 25 2-Trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 441 (MH+);
- Éster etílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-furan-2-ilmetil-amino}-propiónico; EM (EP): 463 (MH+);
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 393 (MH+);
- 2,4-Difluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 409 (MH+);
- 30 4-Cloro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 407 (MH+);
- [2-(4-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 421 (MH+);
- (3-Fenilpropil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
- 2,4-Dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
- [2-(3-Metoxifenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 417 (MH+);
- 35 2,5-Difluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 409 (MH+);
- [2-(4-Bromofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 465 (MH+);
- [2-(2-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 421 (MH+);

- 3-Fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 391 (MH+);
 Fenetilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 387 (MH+);
 (5-Metil-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 377 (MH+);
 2-Bromo-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 451 (MH+);
 5 4-Fenoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 465 (MH+);
 2,5-Dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
 3,4-Dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
 (2-Bencilsulfanil-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 433 (MH+);
 Bencil-etilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
 10 (2-Fenilpropil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 401 (MH+);
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 426 (MH+);
 (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 431 (MH+);
 (6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 449 (MH+);
 15 4-Fluoro-2-trifluorometil-bencilamida de ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 459 (MH+);
 2-Cloro-6-fenoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 499 (MH+);
 [(S)-1-(4-Bromofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 465 (MH+);
 ((R)-1-Naftalen-2-il-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 437 (MH+);
 20 [bis-(4-Metoxifenil)-metil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 509 (MH+);
 [(R)-1-(3-Metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 417 (MH+);
 2-Metilsulfanil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 419 (MH+);
 4-Metanosulfonil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 451 (MH+);
 [1-(2-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 421 (MH+);
 25 4-p-Toliloxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH+);
 Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico; EM (EP): 503 (MH+);
 (2,2-Difenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 477 (MH+);
 [2-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 461 (MH+);
 30 (4'-Fluorobifenil-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 467 (MH+);
 G. De una forma similar a la descrita en los Ejemplos 1A-1C, pero reemplazando 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina por las aminas apropiadas y reemplazando sulfanilamida por 4-(metanosulfonil)anilina, se prepararon los siguientes compuestos:
- 35 (4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 1-[2,3-dicloro-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
 (4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 1-(2-bromofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 447, 449 cada uno $[M+H]^+$.
 (4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 1-(2-isopropil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$.
 (4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 1-(2-terc-butil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
 40 (4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 419 $[M+H]^+$.

(4-Metanosulfonilfenil)-amida del ácido 1-(2-terc-butil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2

Preparación de fenilamida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico y variaciones

5 A. Se preparó una solución madre 0,125 M de cloruro del ácido 1-[2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico en THF. Se pesaron las anilinas y otras aminas heterocíclicas individualmente y se disolvieron hasta 0,125 M usando una estación de trabajo Tecan Genesis y diisopropiletilamina 1,0 M en solución de THF. Se usó la Tecan para dispensar 200 μ l de cloruro del ácido 1-[2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico 0,125 M a cada
10 recipiente de reacción y luego se usó para dispensar 200 μ l de soluciones patrón de amina a recipientes de reacción individuales. Los recipientes de reacción se sellaron y se dejaron reaccionar, a temperatura ambiente con agitación, durante 18 h. A continuación se abrieron los recipientes de reacción y se añadió THF (0,90 ml). El THF se separó por filtración y los recipientes de reacción se lavaron con 2 X 500 μ l de THF. Las soluciones de muestra se secaron a vacío.

15 B. Las muestras se disolvieron en 500 μ l de DMSO y 500 μ l de metanol. La pureza se determinó por CL-EM usando una combinación de detección UV₂₅₄, UV₂₂₀ y ELSD [pureza = (UV₂₅₄+UV₂₂₀/2)]. Las condiciones de la HPLC fueron: columna C18 de 4,6 mm x 50 mm, gradiente de acetonitrilo de 10-90% durante 5 minutos (las fases móviles fueron H₂O con TFA al 0,05 % y acetonitrilo con TFA al 0,035 %), con un caudal de 3,5 ml/min. Las muestras con pureza inferior a 80% se purificaron usando una purificación de CL-EM dirigida a masas. Las muestras purificadas se concentraron a vacío, se disolvieron en DMSO y se reformatearon en placas de microvaloración de 96 pocillos. Las
20 muestras se probaron para determinar la pureza usando CL-EM y la cantidad se estimó correlacionando la respuesta ELSD con una curva patrón de respuesta ELSD-concentración. Las muestras se concentraron hasta sequedad y se disolvieron en DMSO hasta una concentración final de 10 μ M, basada en la cuantificación ELSD.

C. Se prepararon los siguientes compuestos de una forma similar a la descrita en los Ejemplos 2A-2B usando las aminas apropiadas:

- (2-Metoxi-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- 25 Benzotiazol-1-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 416 $[M+H]^+$;
- (2,5-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- (4-Metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 405 $[M+H]^+$.
- (2,4-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- 30 (5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 381 $[M+H]^+$.
- (5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 413 $[M+H]^+$;
- (2-Cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- (4-Cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- 35 (3-Fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$;
- (4-Metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- (2,5-Difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 395 $[M+H]^+$.
- (2-Metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 405 $[M+H]^+$.
- 40 (2,5-Dietilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 415 $[M+H]^+$;
- (4-Propilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (4-Fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$;
- (2,3-Difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 395 $[M+H]^+$.
- (2,5-Dimetoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 419 $[M+H]^+$.
- 45 (2-Bromo-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 455 $[M+H]^+$.

- (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (4-Difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
- (2,5-Diisopropilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 443 $[M+H]^+$.
- 5 (2-Etil-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (3-Etoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- (3-Bromofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- (3-Fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$;
- (2-Fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$;
- 10 Indan-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 399 $[M+H]^+$.
- (2-Etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (2,6-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- 15 (2,5-Difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 395 $[M+H]^+$.
- (3-Etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- (4-Etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (3-Bromo-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- 20 (5-Bromo-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- (2,4,6-Trimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (4-Cloronaftalen-1-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 443 $[M+H]^+$.
- (3-Benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 463 $[M+H]^+$;
- (3-Benciloxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 465 $[M+H]^+$.
- 25 (2,6-Dicloro-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 441 $[M+H]^+$.
- (4-Cloro-3-fluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 461 $[M+H]^+$;
- (4-Benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 463 $[M+H]^+$;
- (9H-Fluoren-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 447 $[M+H]^+$.
- 30 (2-Cloropiridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 394 $[M+H]^+$.
- (2,6-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- (2-Fenoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- (5-Metil-piridin-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 374 $[M+H]^+$.
- 35 (3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- (2-Sec-butilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 415 $[M+H]^+$;
- (2-Metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- (2,4,6-Triclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 461 $[M+H]^+$;

- (4-Clorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 393 $[M+H]^+$.
- (3,5-Difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 395 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 455 $[M+H]^+$.
- (2-Cloro-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- 5 (2,4,6-Trifluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 413 $[M+H]^+$;
- (2-Isopropil-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 415 $[M+H]^+$;
- (3,5-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- (5-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 380 $[M+H]^+$.
- (2-Bromofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- 10 (6-Metil-piridin-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 374 $[M+H]^+$.
- (4-Cloro-2-metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- (2,4-Difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 395 $[M+H]^+$.
- (2,4,5-Triclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 461 $[M+H]^+$;
- 15 (2-Benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 463 $[M+H]^+$;
- (2-Difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
- (2-Cloro-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- (3-Metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 405 $[M+H]^+$.
- 20 (2-Isopropilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (4-Cloro-3-nitrofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 438 $[M+H]^+$.
- Ácido 3-cloro-2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- (3-Nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 404 $[M+H]^+$.
- 25 (4-Benciloxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 465 $[M+H]^+$.
- (5-Terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 423 $[M+H]^+$;
- Ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- 30 Éster metílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- (4-Ciclohexilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 441 $[M+H]^+$.
- (1H-Indazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 399 $[M+H]^+$.
- (2-Metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 465 $[M+H]^+$.
- Naftalen-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 409 $[M+H]^+$.
- 35 (2-Etoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- Éster metílico del ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- (4-Fluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 377 $[M+H]^+$.
- (2-Fluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 377 $[M+H]^+$.

- (4-Fenoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- Bifenil-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 435 $[M+H]^+$.
- (2-Hidroxi-naftalen-1-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
- 5 (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- Quinolin-6-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 410 $[M+H]^+$.
- Isoquinolin-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 410 $[M+H]^+$.
- (4-Isopropoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- 10 [3-(3-Cloro-2-(2-hidroxi-etil)-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- Éster etílico del ácido 4-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-fenil)-acético; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (3-Hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- 15 (2,5-Dietoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 532 $[M+H]^+$.
- (4-Metil-3-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 418 $[M+H]^+$.
- 20 (5-Hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- (2-Metil-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 418 $[M+H]^+$.
- (3-Hidroxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 375 $[M+H]^+$.
- 25 [4-(Acetilmetil-amino)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 430 $[M+H]^+$.
- Éster isopropílico del ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-benzoico; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (2-Metil-1H-indol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-5-carboxílico; EM (IEP) m/z 412 $[M+H]^+$.
- 30 (2-Hidroximetil-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- Éster etílico del ácido 3,5-dicloro-4-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-benzoico; RMN de 1H ($CDCl_3$): EM (IEP) m/z 499 $[M+H]^+$.
- (2,5-Dicloro-4-pirrol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 492 $[M+H]^+$.
- 35 (3-Isopropoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- Éster fenílico del ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-benzoico; EM (IEP) m/z 479 $[M+H]^+$.
- (2-Cloro-5-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- (2-Bromo-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 482 $[M+H]^+$.
- 40 (3-Hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 389 $[M+H]^+$.
- (2-Metoxi-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 434 $[M+H]^+$.
- [2,5-Dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-(2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona; EM (IEP) m/z 413 $[M+H]^+$.

- Éster etílico del ácido 5-(4-{[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-fenil)-2-metil-furan-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 511 $[M+H]^+$.
- (5-Cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- 5 (4-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 453 $[M+H]^+$.
- [2-(5-Metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 539 $[M+H]^+$.
- Éster etílico del ácido [[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-acético; EM (IEP) m/z 529 $[M+H]^+$.
- 10 (4-Cloro-2-fluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 477 $[M+H]^+$.
- (3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 521 $[M+H]^+$.
- 15 (2-Terc-butilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 458 $[M+H]^+$.
- (2-Metil-benzotiazol-6-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 430 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- (2-Cloro-4,6-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 453 $[M+H]^+$.
- 20 (2,4,5-Trimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- [2-(4-Metoxibenzoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 477 $[M+H]^+$.
- (2-Benzoil-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 477 $[M+H]^+$.
- 25 [2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 525 $[M+H]^+$.
- (2-Piperidin-1-il-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 510 $[M+H]^+$.
- (2-Benzoil-4-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 497 $[M+H]^+$.
- 30 [2-(4-Clorobenzoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 497 $[M+H]^+$.
- (5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 471 $[M+H]^+$.
- [2-(2-Metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 549 $[M+H]^+$;
- 35 [2-(4-Metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 549 $[M+H]^+$;
- (4-Cloro-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 421 $[M+H]^+$.
- 40 (2-Cloro-4,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 421 $[M+H]^+$.
- (5-Terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (4-Metoxi-bifenil-3-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 465 $[M+H]^+$.
- (2-Pirrol-1-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 424 $[M+H]^+$.

- (2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 457 $[M+H]^+$.
- (2-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- (5-Metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- 5 (4-Sec-butilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 415 $[M+H]^+$;
- (3-Cloro-2,6-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 449 $[M+H]^+$.
- (2-Clorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 393 $[M+H]^+$.
- (2,3,4-Trifluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 413 $[M+H]^+$.
- 10 (4-Isopropilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- (4-Terc-butilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 415 $[M+H]^+$;
- (2-Propilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- Ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-4-metilbenzoico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- Quinolin-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 410 $[M+H]^+$.
- 15 (4-Hidroxi-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 389 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-2-etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 465 $[M+H]^+$.
- (8-Hidroxi-quinolin-1-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 426 $[M+H]^+$.
- (4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 438 $[M+H]^+$.
- (4-Imidazol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
- 20 Ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-nicotínico; EM (IEP) m/z 404 $[M+H]^+$.
- {4-[2-(2-Cloro-fenilcarbamoil)-acetil]-fenil}-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 554 $[M+H]^+$.
- [3-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 457 $[M+H]^+$.
- 25 [4-(Pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 516 $[M+H]^+$.
- [4-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 453 $[M+H]^+$.
- 30 Ácido 5-cloro-4-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoico; EM (IEP) m/z 467 $[M+H]^+$.
- [4-((E)-2-Piridin-2-il-vinil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 462 $[M+H]^+$.
- [4-(Tiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 521 $[M+H]^+$.
- 35 [4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 508 $[M+H]^+$.
- (4-Etoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- (2-Metoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 389 $[M+H]^+$.
- (4-Trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 443 $[M+H]^+$.
- 40 (2,4-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (4-Cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.

- (3-Fluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 377 $[M+H]^+$.
- (3-Metoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 389 $[M+H]^+$.
- (3,5-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- 5 (2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (2-Cloro-5-fluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 461 $[M+H]^+$;
- Isoxazol-3-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 350 $[M+H]^+$.
- (5-Cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
- 10 (4-Bromofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 437 $[M+H]^+$.
- (3-Fenoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 411 $[M+H]^+$;
- (2,3,5,6-Tetrafluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 431 $[M+H]^+$.
- 15 (3,4-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 423 $[M+H]^+$;
- (5-Cloro-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 423 $[M+H]^+$;
- (4-Metoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 389 $[M+H]^+$.
- (3,4,5-Trimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 449 $[M+H]^+$.
- 20 (2-Cloro-5-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 423 $[M+H]^+$;
- (3,4-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 427 $[M+H]^+$.
- (5-Cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 394 $[M+H]^+$.
- Benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 403 $[M+H]^+$.
- Éster etílico del ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-benzoico; EM (IEP) m/z 431 $[M+H]^+$.
- 25 Quinolin-8-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 410 $[M+H]^+$.
- (2,5-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 387 $[M+H]^+$.
- (3,4-Dimetoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 419 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 451 $[M+H]^+$.
- Naftalen-1-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 409 $[M+H]^+$.
- 30 (3,5-Dimetoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 419 $[M+H]^+$.
- (4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 445 $[M+H]^+$.
- (5-Metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 364 $[M+H]^+$.
- Ácido 2-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-3-metilbenzoico; EM (IEP) m/z 417 $[M+H]^+$.
- 35 (1H-Indol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 398 $[M+H]^+$.
- (4-Fluoro-3-nitrofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 422 $[M+H]^+$.
- Éster pentílico del ácido 4-([2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino)-benzoico; EM (IEP) m/z 473 $[M+H]^+$.
- (2,4,5-Trifluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 413 $[M+H]^+$.

- (4-Bromo-2-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 471 [M+H]⁺.
- (3-Acetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 401 [M+H]⁺.
- (4-Acetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 401 [M+H]⁺.
- Ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-5-metilbenzoico; EM (IEP) *m/z* 417 [M+H]⁺.
- 5 (6-Metil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 430 [M+H]⁺.
- (4-Hidroxi-5-isopropil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 431 [M+H]⁺.
- (2-Acetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 401 [M+H]⁺.
- 10 (4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 445 [M+H]⁺.
- (4-Nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 404 [M+H]⁺.
- (2-Trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 443 [M+H]⁺.
- (2,3-Dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 387 [M+H]⁺.
- 15 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 413 [M+H]⁺.
- (3-Metil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 380 [M+H]⁺.
- (6-Acetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 445 [M+H]⁺.
- Tiazol-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 366 [M+H]⁺.
- 20 Piridin-4-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 360 [M+H]⁺.
- (4-Cloro-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 450 [M+H]⁺.
- (2,3-Diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 427 [M+H]⁺.
- (4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 380 [M+H]⁺.
- 25 (5-Etilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 427 [M+H]⁺.
- (2-Metil-benzotiazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 430 [M+H]⁺.
- [1,3,4]Tiadiazol-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 367 [M+H]⁺.
- 30 Éster etílico del ácido 5-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 439 [M+H]⁺.
- (1-Metil-1H-benzoimidazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-5-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 413 [M+H]⁺.
- (4-Benzoilamino-2-metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 522 [M+H]⁺.
- 35 (5-Terc-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 406 [M+H]⁺.
- Quinolin-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 410 [M+H]⁺.
- Isoquinolin-3-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 410 [M+H]⁺.
- 40 (2-acetil-5-fenil-tiofen-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 483 [M+H]⁺.
- Éster metílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-5-(4-fluorofenil)-tiofeno-2-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 517 [M+H]⁺.

- Éster etílico del ácido (2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético; EM (IEP) *m/z* 452 [M+H]⁺.
- Éster etílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 491 [M+H]⁺.
- 5 (2-Oxo-4trifluorometil-2H-cromen-7-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 495 [M+H]⁺.
- (3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 409 [M+H]⁺.
- (5-Cloro-2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 409 [M+H]⁺.
- Metil-fenil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 373 [M+H]⁺.
- 10 Bifenil-4-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 435 [M+H]⁺.
- (2,3-Dihidro-indol-1-il)-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanona; EM (IEP) *m/z* 385 [M+H]⁺.
- (2,4-Dimetoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 419 [M+H]⁺.
- Etil-(2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 471 [M+H]⁺.
- 15 (3-Carbamoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 402 [M+H]⁺.
- (4-Cianometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 398 [M+H]⁺.
- Éster metílico del ácido 5-bromo-2-((2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-benzoico; EM (IEP) *m/z* 495 [M+H]⁺.
- Etil-m-tolilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 401 [M+H]⁺.
- 20 (4-Cianofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 384 [M+H]⁺.
- (2-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 438 [M+H]⁺.
- (2-Cianofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 384 [M+H]⁺.
- (3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanona; EM (IEP) *m/z* 399 [M+H]⁺.
- O-Tolilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 373 [M+H]⁺.
- 25 (4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 427 [M+H]⁺.
- Propil-m-tolilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 415 [M+H]⁺;
- Etil-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 417 [M+H]⁺.
- 30 Acetil-(3-etilamino-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 458 [M+H]⁺.
- (5-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanona; EM (IEP) *m/z* 463 [M+H]⁺.
- Etil-o-tolilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 401 [M+H]⁺.
- Éster etílico del ácido 4-{butil-[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-benzoico; EM (IEP) *m/z* 487 [M+H]⁺.
- 35 (2-Cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 394 [M+H]⁺.
- Pirimidin-4-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 361 [M+H]⁺.
- (3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 378 [M+H]⁺.
- 40 (2,5-Dietil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 377 [M+H]⁺.

- Éster metílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico; EM (IEP) m/z 423 $[M+H]^+$;
- (3-Metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 364 $[M+H]^+$.
- (3-Cloro-4-ciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 418 $[M+H]^+$.
- 5 (1H-Indazol-6-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 399 $[M+H]^+$.
- (4-Carbazol-9-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 524 $[M+H]^+$.
- (4-Acetilsulfamoi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 480 $[M+H]^+$.
- (4-Ureidosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 481 $[M+H]^+$.
- (4-Fenil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 442 $[M+H]^+$.
- 10 (4-Carbamoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 402 $[M+H]^+$.
- (2-Mercapto-benzotiazol-6-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 448 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-3-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 455 $[M+H]^+$.
- (2-Metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 390 $[M+H]^+$.
- 15 (6-Etil-piridin-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 388 $[M+H]^+$.
- (1-Bromo-isoquinolin-1-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 488 $[M+H]^+$.
- (2-Ciano-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 398 $[M+H]^+$.
- 20 (6-Trifluorometil-piridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 428 $[M+H]^+$.
- (4'-Fluoro-bifenil-3-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 453 $[M+H]^+$.
- (3'-Fluoro-bifenil-4-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 453 $[M+H]^+$.
- [4-(4-Fluorofenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 460 $[M+H]^+$.
- 25 (1,3-Dihidro-isobenzofuran-5-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 401 $[M+H]^+$.
- [5-(4-Fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 443 $[M+H]^+$.
- (3-Bencil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 449 $[M+H]^+$.
- 30 Éster etílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-5-metil-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 527 $[M+H]^+$.
- (9-Etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 476 $[M+H]^+$.
- (4-Metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 439 $[M+H]^+$.
- 35 (1-Metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 364 $[M+H]^+$.
- [4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 485 $[M+H]^+$.
- (4-Bromo-5-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-5-carboxílico; EM (IEP) m/z 442 $[M+H]^+$.
- 40 [6-(4-Terc-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 508 $[M+H]^+$.

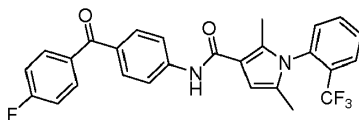
Éster metílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-5-fenil-tiofeno-2-carboxílico; EM (IEP) m/z 499 $[M+H]^+$.

Éster etílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-4-furan-2-il-tiofeno-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 503 $[M+H]^+$.

- 5 (4-Butil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 429 $[M+H]^+$.
 (4-Cloro-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 407 $[M+H]^+$.
 (4-Bromo-3-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 471 $[M+H]^+$.
 (5-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 363 $[M+H]^+$.
 10 (6-Metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 446 $[M+H]^+$.
 (6-Cloro-piridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 394 $[M+H]^+$.
 Quinolin-3-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 410 $[M+H]^+$.
 (4,6-Dimetil-piridin-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 388 $[M+H]^+$.
 (2-Etoxibenzotiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 460 $[M+H]^+$.
 15 (6-Metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 390 $[M+H]^+$.
 (3-Trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 443 $[M+H]^+$.
 (2-Metoxi-4-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 434 $[M+H]^+$.
 (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 420 $[M+H]^+$.
 20 (5-Terc-butil-2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 431 $[M+H]^+$.
 (3-Mercaptofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$.
 [4-(4-Nitro-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 512 $[M+H]^+$.
 25 (4-Nitro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 472 $[M+H]^+$.
 (2-Metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 439 $[M+H]^+$.
 (1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 391 $[M+H]^+$.
 30 (4-Pirazol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 425 $[M+H]^+$.
 (3,4-Diciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 409 $[M+H]^+$.
 35 (5-Metoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 448 $[M+H]^+$. y
 [2-Metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (IEP) m/z 507 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 3

- 40 PREPARACIÓN DE [4-(4-FLUOROBENZOIL)-FENIL]-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



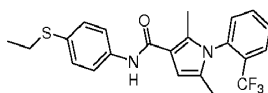
A. Se añadió una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (1,05 g, 4,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4,2 ml) a 4-fluoro-4'-nitrobenzofenona (0,37 g, 1,5 mmol) en una mezcla de DME (4 ml) y EtOH (5 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna permaneció por debajo de 35°C. Después de 5h la mezcla de reacción se inactivó mediante adición a hielo-agua (40 ml). La mezcla se diluyó con DCM (25 ml), se basificó (pH = 11) mediante adición de NaOH al 10%, y luego se extrajo con DCM (2x 25 ml). los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 40:60) proporcionando 4'-amino-4-fluorobenzofenona (0,27 g, 83%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,68 (2H, dd, *J* = 5,6, 8,8), 7,51 (2H, d, *J* = 8,8), 7,32 (2H, t ap, *J* = 8,8), 6,61 (2H, d, *J* = 8,8), 6,18 (2H, s ancho). Se añadió una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (1,05 g, 4,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4,2 ml) a 4-fluoro-4'-nitrobenzofenona (0,37 g, 1,5 mmol) en una mezcla de DME (4 ml) El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4'-amino-4-fluorobenzofenona de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D: RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,82 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* = 7,8), 7,97 (2H, d, *J* = 8,8), 7,92 (1H, t ap, *J* = 7,6), 7,78-7,84 (3H, m), 7,74 (2H, d, *J* = 8,8), 7,51 (1H, d, *J* = 7,6), 7,39 (2H, t ap, *J* = 8,8), 6,68 (1H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 481 (MH⁺);

B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 3A, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las benzofenonas apropiadas: [4-(3-fluorobenzoyl)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 481 (MH⁺);

[4-(2-fluorobenzoyl)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 481 (MH⁺);

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE (4-ETILTIO-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A. A una solución de NaOH (0,13 g, 3,2 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió 4-nitrotiofenol (0,50 g, 3,2 mmol) y yodoetano (0,26 ml, 3,2 mmol). Después de agitar 2h la mezcla de reacción se añadió a agua (30 ml) y se extrajo con Et₂O (3x 25 ml). Los extractos reunidos se lavaron con NH₄Cl saturado (3x 25 ml) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/Hex 0:100 a 30:70) proporcionando 1-etiltio-4-nitrobenceno (0,35 g, 59%) como un sólido cristalino amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (2H, d, *J* = 8,8), 7,32 (2H, d, *J* = 8,8), 3,06 (2H, q, *J* = 7,3), 1,41 (3H, t, *J* = 7,3).

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-etiltio-4-nitrobenceno de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3A: EM(IEP): 419 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE (4-ETANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

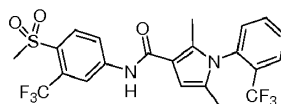
B. A una solución de 4-etiltio-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico ((0,13 g, 0,30 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,17 g, 0,75 mmol). Después de agitar 1,5h la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x 20 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18), eluyendo con TFA al 0,05% en MeCN/H₂O (30:70 a 90:10) proporcionando el compuesto del epígrafe (30 mg) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,87 (1H, s), 7,99-8,06 (3H, m), 7,92 (1H, t ap, *J* = 7,6), 7,77-7,85 (3H, m), 7,51 (1H, d, *J* = 7,6), 6,67 (1H, s), 3,24 (2H, q, *J* = 7,3), 2,14 (3H, s), 1,89 (3H, s), 1,10 (3H, t, *J* = 7,3); EM(IEP): 451 (MH⁺);

C. De una forma similar a la descrita para los Ejemplos 4A-B, se preparó el siguiente reemplazando yodoetano por 2-bromopropano:

[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico . RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (1H, s), 8,04 (2H, d, *J* = 8,8), 8,01 (1H, d, *J* = 7,8), 7,92 (1H, t ap, *J* = 7,8), 7,83 (1H, t ap, *J* = 7,8), 7,77 (2H, d, *J* = 8,8), 6,66 (1H, s), 3,34 (H, sept, *J* = 6,8), 2,14 (3H, s), 1,89 (3H, s), 1,16 (6H, d, *J* = 6,8); EM(IEP): 465 (MH⁺);

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-3-TRIFLUOROMETILFENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A. Una mezcla de 2-fluoro-5-nitro-benzotrifluoruro (0,50 g, 2,4 mmol) y metanosulfonato de sodio (0,25 g, 2,4 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml) se calentó a 120°C con agitación. Después de 18h la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 40:60) dando 2-metanosulfonil-5-nitro-benzotrifluoruro (0,41 g, 64%) como un sólido blanco: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,76 (1H, d, $J = 2,0$), 8,62 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$), 8,57 (1H, d, $J = 8,8$), 3,26 (3H, s).

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-metanosulfonil-5-nitro-benzotrifluoruro de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3A: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2,0$), 8,35 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$), 8,16 (1H, d, $J = 8,8$), 8,02 (1H, d, $J = 7,8$), 7,92 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,82 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,52 (1H, d, $J = 7,8$), 6,69 (1H, s), 3,26 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 505 (MH^+);

B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 5A, se preparó el siguiente compuesto reemplazando 2-fluoro-5-nitro-benzotrifluoruro por 3-cloro-4-fluoronitrobenzoceno:

(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H (CD_2Cl_2) δ 8,12 (1H, d, $J = 2,3$), 8,03 (1H, d, $J = 8,6$), 7,89 (1H, d, $J = 7,8$), 7,77 (1H, t ap), 7,73 (1H, s), 7,69 (1H, t ap), 7,57 (1H, dd, $J = 2,3, 8,6$), 7,30 (1H, d, $J = 7,8$), 6,24 (1H, s), 3,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,94 (3H, s); EM(IEP): 471 (MH^+);

C. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 5A, se preparó el siguiente compuesto reemplazando 2-fluoro-5-nitro-benzotrifluoruro por 2-cloro-5-nitropiridina:

(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08 (1, s), 9,09 (1H, d, $J = 2,3$), 8,51 (1H, dd, $J = 2,3, 8,6$), 8,02 (2H, d, $J = 8,6$), 7,93 (1H, t ap), 7,82 (1H, t ap), 7,52 (1H, d, $J = 7,6$), 6,68 (1H, s), 3,24 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,90 (3H, s); EM(IEP): 438 (MH^+);

D. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1C, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las aminas apropiadas generadas para los Ejemplos 5B-C:

(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H (CD_2Cl_2) δ 8,12 (1H, d, $J = 2,0$), 8,03 (1H, d, $J = 8,6$), 7,73 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 2,8, 8,6$), 7,57 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$), 7,47 (1H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 5,0, 8,6$), 6,24 (1H, s), 3,22 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,94 (3H, s); EM(IEP): 489 (MH^+);

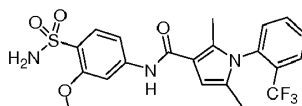
(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08 (1, s), 9,08 (1H, d, $J = 2,3$), 8,51 (1H, dd, $J = 2,3, 8,6$), 8,02 (1H, d, $J = 8,6$), 7,97 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8$), 7,81 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J = 5,1, 8,8$), 6,68 (1H, s), 3,24 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,90 (3H, s); EM(IEP): 456 (MH^+);

E. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1D, se preparó el siguiente compuesto a partir de 2-cloro-4-metanosulfonil-anilina: De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1D, se preparó el siguiente compuesto a partir de 2-cloro-4-metanosulfonil-anilina:

(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 471 (MH^+);

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN DE (3-METOXI-4-SULFAMOIL-FENIL) AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A. A una solución concentrada de hidróxido de amonio (28%, 2,5 ml, 20 mmol) se añadió cuidadosamente cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzenosulfonilo (0,25 g, 1,0 mmol). Después de agitar 24h la mezcla de reacción se añadió a NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2x 50 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se sometió a cromatografía (sílice, MeOH/DCM, 0:100 a 10:90) proporcionando 2-metoxi-4-nitrobenzenosulfonamida (0,16 g, 68%) como un sólido marrón pálido. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (1H, d), 7,90-7,95 (2H, m), 7,47 (2H, s ancho), 4,04 (3H, s).

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-metoxi-4-nitrobenzenosulfonamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 3A. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,1$), 7,92 (1H, t ap, $J = 7,6$), 7,81 (1H, t ap, $J = 7,6$), 7,74 (1H, d, $J = 1,8$), 7,63 (1H, d, $J = 8,6$), 7,50 (1H, d, $J = 7,6$), 7,47 (1H, dd, $J = 1,8, 8,6$), 6,93 (2H, s), 6,66 (1H, s), 3,88 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 468 (MH^+);

- 5 B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 6A, se preparó el siguiente reemplazando hidróxido de amonio por dimetilamina:

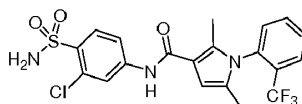
10 (4-dimetilsulfamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 7,8$), 7,92 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,81 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,78 (1H, d, $J = 1,8$), 7,64 (1H, d, $J = 8,6$), 7,48-7,54 (2H, m), 6,65 (1H, s), 3,86 (3H, s), 2,70 (6H, s), 2,14 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 496 (MH^+);

C. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1C, se preparó el siguiente compuesto a partir de la amina generada para el Ejemplo 6A:

15 (3-metoxi-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (1H, s), 7,96 (1H, dd, $J = 3,0, 8,8$), 7,80 (1H, ddd, $J = 3,0, 8,3, 8,3$), 7,74 (1H, d, $J = 2,0$), 7,63 (1H, d, $J = 8,6$), 7,61 (1H, dd, $J = 5,0, 8,6$), 7,47 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$), 6,93 (2H, s), 6,66 (1H, s), 3,88 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 486 (MH^+);

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE (3-CLORO-4-SULFAMOIL-FENIL) AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



20 A. A una solución de 2-cloro-4-nitroanilina (2,10 g, 12,1 mmol) en TFA (40 ml) se añadió HCl concentrado (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se cargó con una solución de nitrito de sodio (1,06 g, 15,4 mmol) en 3 ml de agua durante un período de 20 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de 0°C . Después de otros 20 min la mezcla de reacción se vertió en una solución de CuCl (80 mg), CuCl₂ (0,826 g, 6,2 mmol) y ácido sulfuroso (40 ml) en ácido acético (40 ml) enfriado hasta 0°C . Después de que cesó la efervescencia inicial, se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con hexanos (2x 100 ml). Los extractos reunidos se concentraron bajo presión reducida proporcionando el cloruro de sulfonilo bruto (1,8 g) como un aceite ámbar. Este intermedio se disolvió en acetona (25 ml) y se trató con hidróxido de amonio concentrado (5 ml). Después de 1h la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (25 ml) y agua (100 ml), luego se extrajo con DCM (2x 75 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida y se sometieron a cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 50:50) proporcionando 2-cloro-4-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g, 38%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,44 (1H, d, $J = 2,3$), 8,35 (1H, dd, $J = 2,3, 8,6$), 8,22 (1H, d, $J = 8,6$), 7,99 (2H, s).

35 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-cloro-4-nitro-benzenosulfonamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 3A. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 1,8$), 8,01 (1H, d, $J = 7,6$), 7,87-7,95 (2H, m), 7,78-7,86 (2H, m), 7,51 (1H, d, $J = 7,6$), 7,47 (2H, s), 6,66 (1H, s), 2,14 (3H, s), 1,88 (3H, s); EM(IEP): 472 (MH^+);

40 B. De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 7A, se preparó el siguiente compuesto reemplazando 2-cloro-4-nitroanilina por 4-nitro-2-trifluorometil-anilina: (4-sulfamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,01 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 2,0$), 8,24 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$), 8,09 (1H, d, $J = 8,8$), 8,02 (1H, d, $J = 7,8$), 7,92 (1H, t ap), 7,82 (1H, t ap), 7,56 (2H, s), 7,52 (1H, s), 6,68 (1H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 506 (MH^+);

45 C. De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1C, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las anilinas apropiadas generadas en los Ejemplos 7A-B:

(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 1,8$), 7,96 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8$), 7,90 (1H, d, $J = 8,8$), 7,84 (1H, dd, $J = 1,8, 8,8$), 7,77-7,82 (1H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 5,1, 8,8$), 7,47 (2H, s), 6,65 (1H, s), 2,15 (3H, s), 1,89 (3H, s); EM(IEP): 490 (MH^+);

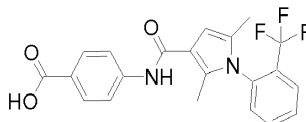
50 (4-sulfamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,02 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 2,0$), 8,24 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$), 8,09 (1H, d, $J = 8,8$), 7,96

(1H, dd, $J = 2,8, 8,8$), 7,80 (1H, ddd, $J = 2,8, 8,3, 8,3$), 7,62 (1H, dd, $J = 5,1, 8,6$), 7,56 (2H, s), 6,68 (1H, s), 2,16 (3H, s), 1,90 (3H, s); EM(IEP): 524 (MH⁺);

D. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1C, se preparó el siguiente compuesto a partir de cloruro del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico (usado en el Ejemplo 1G) y 4-amino-2-clorobenzenosulfonamida (véase el Ejemplo 7A): (3-cloro-4-sulfamoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 454 (MH⁺);

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 4-({2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBONIL}-AMINO)-BENZOICO

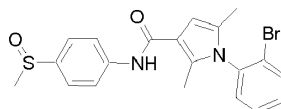


De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1F, se preparó éster etílico del ácido 4-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-benzoico a partir de 4-aminobenzoato de etilo; EM (IEP) m/z 431 [M+H]⁺.

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-benzoico (0,46 g, 1,1 mmol), hidróxido de litio monohidratado (0,15 g, 3,5 mmol, 3,3 eq), 2 ml de agua, 2 ml de THF y 3 ml de MeOH se agitó 17h y luego se concentró bajo presión reducida. La suspensión resultante se trató con 200 μ l de TFA y se lavó en un embudo de separación con DCM y agua. El agua se separó y se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El ácido bruto se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del epígrafe (65 mg, 15%) como un sólido incoloro; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,7-12,8(s ancho, 1H), 9,84(s, 1H), 8,12(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,03(t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,00(s, 4H), 7,93(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61(d, $J = 2$ Hz), 6,77(s, 1H), 2,26(s, 3H), 2,00(s, 3H); EM (IEP) m/z 403 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9

PREPARACIÓN DE [4-(METANOSULFINIL)FENIL]-AMIDA DEL ÁCIDO 1-(2-BROMOFENIL)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



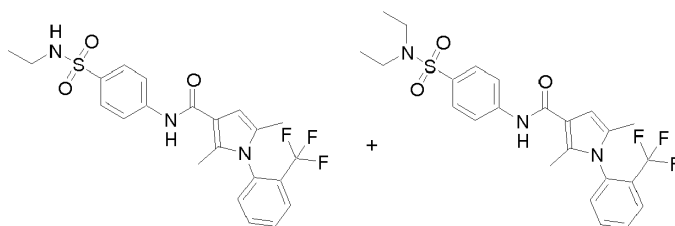
De una forma similar a la descrita en los Ejemplos 1A-1C, pero reemplazando 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina por 2-bromoanilina y reemplazando sulfanilamida por 4-metiltio-anilina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(metiltio-fenil)-amida del ácido 1-(2-bromo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,68(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,47(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,40(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30(t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,23(m, 3H), 6,12(s, 1H), 2,43(s, 3H), 2,24(s, 3H), 1,90(s, 3H); EM (IEP) m/z 415 y 417, ambos [M+H]⁺.

Se preparó una suspensión de (4-metiltio-fenil)-amida del ácido 1-(2-bromo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,4 g, 5,8 mmol) en MeOH (5 ml) y luego se enfrió hasta -10°C. A esta suspensión se añadió una solución de Oxone (3,92 g, 6,4 mmol) en agua (10 ml) gota a gota durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de sulfito de sodio saturado (40 ml) y la mezcla de reacción se lavó en un embudo de separación con DCM (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (2,5 g, 100%); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,5(s, 1H), 7,75(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,69(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37-7,43(m, 3H), 7,26-7,32(m, 2H), 6,44(s, 1H), 2,50(s, 3H), 1,96(s, 3H), 1,70(s, 3H); EM (IEP) m/z 431 y 433, ambos [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

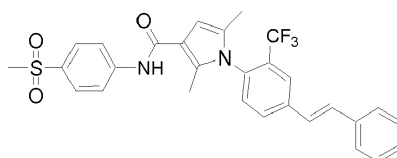
PREPARACIÓN DE (4-ETILSULFAMOIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO Y (4-DIETILSULFAMOIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A una suspensión de (4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (83 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (34 mg) en DMF anhidro (0,5 ml) se añadió yoduro de etilo (15 μ l, 0,19 mmol). Después de 19h se añadió más yoduro de etilo (10 μ l). Después de 23 h en total la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando (4-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (17 mg, 19%) como un polvo incoloro; RMN de 1H (DMSO- d_6): δ 9,7(s, 1H), 7,90(d, J = 8 Hz, 1H), 7,85(d, J = 8 Hz, 2H), 7,81(t, J = 8 Hz, 1H), 7,70(t, J = 8 Hz, 1H), 7,60(d, J = 8 Hz, 2H), 7,39(d, J = 8 Hz, 1H), 7,28(d, J = 8 Hz, 1H), 6,54(s, 1H), 2,66(quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 2,03(s, 3H), 1,77(s, 3H), 0,86(t, J = 7 Hz, 3H); EM (IEP) m/z 466 $[M+H]^+$. También se recuperó de la reacción (4-dietilsulfamoil-fenil)-amida del ácido dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico (12 mg, 13%) como un sólido incoloro; RMN de 1H (DMSO- d_6): δ 9,9(s, 1H), 8,11(d, J = 8 Hz, 1H), 8,08(d, J = 7 Hz, 2H), 8,04(t, J = 8 Hz, 1H), 7,92(t, J = 8 Hz, 1H), 7,82(d, J = 7 Hz, 2H), 7,60(d, J = 8 Hz, 1H), 6,77(s, 1H), 3,25(q, J = 7 Hz, 4H), 2,24(s, 3H), 1,99(s, 3H), 1,45(t, J = 7 Hz, 6H); EM (IEP) m/z 494 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 11

15 PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[4-((E)-ESTIRIL)-2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A. Se preparó [4-(metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico como se describe en el Ejemplo 1G. Se preparó una solución madre 0,25 M en DMF. Se preparó una solución madre de ácido *trans*- β -estirenoborónico 0,25 M en DMF, se preparó una solución madre de carbonato de sodio 1,0 M en agua, y se preparó una solución madre de di- μ -clorobis(di-*tert*-butilfosfino- κ P) dipaladato de dihidrógeno (2-) (POPd₂) 0,025 M en DMF. En un vial de reacción de 3,696 ml (1 dram) se colocaron 300 μ l de solución madre de bromo, 600 μ l de solución madre de ácido borónico, y 150 μ l de soluciones madre de POPd₂. La solución se calentó hasta 60-70°C y se dispensaron 150 μ l de solución madre de carbonato de sodio. Después de calentar durante 18 h con agitación, el vial de reacción se enfrió y se abrió. Se dispensaron alícuotas adicionales de las soluciones madre de ácido borónico (300 μ l) y POPd₂ (150 μ l) en el vial, que se selló y calentó 1h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró para separar los sólidos y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el producto como un sólido blanquecino, rendimiento: 22 mg (54%); RMN de 1H (CDCl₃): δ 7,96(s, 1H), 7,90(d, J = 8 Hz, 2H), 7,8-7,85(m, 3H), 7,76(s, 1H), 7,57(d, J = 7 Hz, 2H), 7,42(t, J = 8 Hz, 2H), 7,35(m, 1H), 7,25(d, J = 8 Hz, 1H), 7,19(s, 1H), 6,25(s, 1H), 3,06(s, 3H), 2,28(s, 3H), 1,97(s, 3H); EM (IEP) m/z 539 $[M+H]^+$.

B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 11A, se preparó el siguiente reemplazando ácido *trans*- β -estirenoborónico por el ácido borónico apropiado:

(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-carbamoil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de 1H (DMSO- d_6): δ 9,89(s, 1H), 8,26(d, J = 9 Hz, 2H), 8,12(s, 1H), 8,05(d, J = 8 Hz, 4H), 7,97(d, J = 9 Hz, 2H), 7,86(d, J = 9 Hz, 2H), 7,63(d, J = 8 Hz, 1H), 7,49(s, 1H), 6,71(s, 1H), 3,18(s, 3H), 2,21(s, 3H), 1,95(s, 3H); EM (IEP) m/z 556 $[M+H]^+$.

(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-dimetilcarbamoil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de 1H (DMSO- d_6): δ 9,89(s, 1H), 8,24(d, J = 8 Hz, 2H), 8,04(d, 2H), 7,95(d, J = 8 Hz, 4H), 7,86(d, J = 9 Hz, 2H), 7,62(d, J = 8 Hz, 1H), 7,58(d, J = 9 Hz, 2H), 6,70(s, 1H), 3,18(s, 3H), 3,02(s, 3H), 2,97(s, 3H), 2,20(s, 3H), 1,95(s, 3H); EM (IEP) m/z 584 $[M+H]^+$.

(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[4-(1H-indol-5-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de 1H (DMSO- d_6): δ 11,49(s, 1H), 10,07(s, 1H), 8,38(d, J = 7 Hz, 2H), 8,24(d, J = 9 Hz, 3H), 8,06(d, J = 9 Hz, 2H), 7,75(m, 3H), 7,64(m, 1H), 6,89(s, 1H), 6,75(m, 1H), 3,38(s, 3H), 2,42(s, 3H), 2,16(s, 3H); EM (IEP) m/z 552 $[M+H]^+$.

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDAS DEL ÁCIDO 1-(3-TRIFLUOROMETIL-BIFENIL-4-IL)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO Y VARIACIONES

- 5 C. Se preparó una solución madre 0,25 M de [4-(metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 1G) en DMF anhidro. Se pesaron individualmente ácidos borónicos (o ésteres boronatos) y se disolvieron en DMF dando soluciones madre 0,25 M usando una estación de trabajo Tecan Genesis. También se prepararon soluciones madre de Na₂CO₃ (ac) 1,0 M y di-μ-clorobis(di-*tert*-butilfosfina-κP) dipaladato de dihidrógeno (2-) 0,025 M (POPd₂) en DMF anhidro. Se usó la Tecan para dispensar 200 μl de ácidos borónicos, 100 μl de bromuro, y 50 μl de soluciones madre POPd₂ en viales de reacción individuales. Se calentó el grupo de viales hasta 60-70°C y luego se trató cada vial con 50 μl de Na₂CO₃ 1 M. Los
- 10 viales se sellaron y agitaron a 60-70°C. Después de calentar durante una noche los viales se abrieron y se dispensaron en los respectivos viales otros 100 μl de cada ácido borónico y 50 μl de cada solución madre de POPd₂. Después de calentar otra 1 h las muestras se enfriaron, se filtraron y concentraron a vacío. Se preparó una solución madre 0,25 M de [4-(metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 1G) en DMF anhidro.
- 15 D. Se procesaron muestras de una biblioteca como se describe en el Ejemplo 2C. Se prepararon los siguientes compuestos de la forma descrita antes en los Ejemplos 11A y C usando los ácidos borónicos apropiados:
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-hidroxi-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 529 [M+H]⁺.
- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-butil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 569 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-etil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 541 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2',6'-difluoro-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 549 [M+H]⁺.
- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-metoxi-5'-metil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 557 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-etoxi-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 557 [M+H]⁺.
- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-acetilamino-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 570 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-isopropil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 555 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-amino-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 528 [M+H]⁺.
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4-benzo[b]tiofen-2-il-2-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 569 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4'-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-3'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico; EM (IEP) *m/z* 557 [M+H]⁺.
- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-fluoro-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 531 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 561 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-fluoro-6'-metoxi-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 561 [M+H]⁺.
- 45 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[4-(5-ciano-tiofen-2-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 544 [M+H]⁺.
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(4'-metilcarbamoil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 570 [M+H]⁺.
- 50 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3',4'-dimetil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) *m/z* 541 [M+H]⁺.

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(4-naftalen-2-il-2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 563 $[M+H]^+$.

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-hidroximetil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 543 $[M+H]^+$.

- 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 555 $[M+H]^+$.

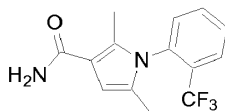
(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(4-quinolin-8-il-2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 564 $[M+H]^+$.

- 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-trifluorometil-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 566 $[M+H]^+$.

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-metoxi-2'-metil-3-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (IEP) m/z 557 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 12

PREPARACIÓN DE 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA



- 15 A. A hidróxido de amonio concentrado (28%, 9,8 ml, 70 mmol) a 0°C se añadió cuidadosamente una solución de cloruro de 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonilo (2,1 g, 7,0 mmol) en THF (10 ml). Después de 10 min la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla se añadió a NH_4Cl saturado (30 ml) y se extrajo con DCM (3x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua (2x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (1,9 g, 96%) como un sólido marrón pálido, que se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (1H, d, $J = 7,8$), 7,88 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,78 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,44 (1H, d, $J = 7,8$), 7,17 (1H, s ancho), 6,66 (1H, s ancho), 6,35 (1H, s), 2,07 (3H, s), 1,81 (3H, s).
- 20

PREPARACIÓN DE 4-BROMO-2,N,N-TRIMETIL-BENCENOSULFONAMIDA

- 25 B. A una mezcla de 40% de dimetilamina (acuosa, 2,5 ml, 20 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (0,27 g, 1,0 mmol) con agitación. Después de 5 h la mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml), se lavó con agua (2x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (0,28 g, cuantitativo) como un líquido incoloro, que se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,74 (1H, d, $J = 8,3$), 7,49 (1H, d, $J = 1,8$), 7,46 (1H, dd, $J = 1,8, 8,3$), 2,80 (6H, s), 2,60 (3H, s); $R_f = 0,38$ (sílice, 1:4 EtOAc/Hex).
- 30

PREPARACIÓN DE (4-DIMETILSULFAMOIL-3-METIL-FENIL) AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

- 35 C. Se cargó un vial impregnado de argón, secado al horno con 4-bromo-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida (70 mg, 0,25 mmol), 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (85 mg, 0,30 mmol), K_2CO_3 anhidro (69 mg, 0,50 mmol), y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol), y luego se impregnó rápidamente con argón. Al vial bajo argón se añadió tolueno anhidro (0,5 ml) y N,N'-dimetil-etilendiamina (11 μl , 0,10 mmol), luego se tapó y calentó a 120°C. Después de 24 h la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/Hex, 0:100 a 50:50) proporcionando el compuesto del epígrafe (95 g, 79%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 7,8$), 7,92 (1H, t ap, $J = 7,8$), 7,78-7,86 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8,3$), 7,51 (1H, d, $J = 7,8$), 6,65 (1H, s), 2,69 (6H, s), 2,53 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,88 (3H, s); EM(IEP): 480 (MH^+);
- 40

D. De una forma similar a la descrita para los Ejemplos 12B-C, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los bromuros de arilo apropiados:

- 45 (4-dimetilsulfamoil-3-etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 494 (MH^+);

(4-dimetilsulfamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 534 (MH^+);

(3-acetilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 416 (MH^+);

(3-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 452 (MH⁺);

(3-cloro-4-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 500 (MH⁺);

5 (3-dimetilamino-4-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 509 (MH⁺);

(4-metanosulfonil-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 521 (MH⁺);

10 (5-dimetilsulfamoil-tiofen-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 472 (MH⁺);

(3-acetilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 416 (MH⁺);

(3-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico EM(IEP): 452 (MH⁺);

15 (4-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 452 (MH⁺);

(4-dimetilsulfamoil-fenil)-amida 1-(2,3-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 466 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONILMETIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)-FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

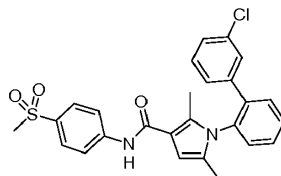
20 E. Se combinaron tiometóxido de sodio (1,0 g, 14,3 mmol) y bromuro de 4-bromobencilo (2,65 g, 10,6 mmol) con THF anhidro (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C. Después de 3h la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se lavó en un embudo de separación con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío proporcionando 1-bromo-4-metiltiometil-benceno. A una solución de este tioéter bruto en DCM (100 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 4,0 g) en varias porciones. Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, se lavó con NaOH 1N, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc-Hex proporcionando 1-bromo-4-

25 metanosulfonilmetil-benceno (2,02 g, 76%) como agujas color castaño claro: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8 Hz), 4,20 (2H, s), 2,78 (3H, s); EM (IEP) m/z 249 y 251, ambos [M+H]⁺.

30 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-bromo-4-metanosulfonilmetil-benceno de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 12C: (DMSO-d₆) δ 9,52 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,1), 7,91 (1H, t ap, J = 8,1), 7,81 (1H, t ap, J = 8,1), 7,77 (2H, d, J = 8,6), 7,49 (1H, d, J = 8,1), 7,33 (2H, d, J = 8,6), 6,63 (1H, s), 4,41 (2H, s), 2,88 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,88 (3H, s); EM (IEP) m/z 451 [M+H]⁺.

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1-(3'-CLORO-BIFENIL-2-IL)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



35 A. A una solución agitada de (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-bromofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (0,95 g, 0,57 mmol) en DME/EtOH (2:1, 5 ml), se añadieron Na₂CO₃ 1M (0,80 ml) y Pd(dppf)₂Cl₂ (38 mg, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y calentó a 80°C bajo argón durante 1 h y se controló por CL-EM. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con 15 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (20 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-Hex (0-50%) proporcionando el compuesto del epígrafe (53 mg, 48%) como sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,89 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,57 (3H, m), 7,26 (3H, m), 7,04 (1H, t), 6,87 (1H, m), 6,13 (1H, s), 3,03 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,89 (3H, s). EM(IEP): 479 (MH⁺);

40

45 B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 13A, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los ácidos borónicos apropiados:

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-cloro-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 479 (MH⁺);

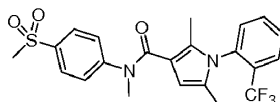
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-cloro-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 479 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2',3'-dicloro-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 513 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2',5'-dicloro-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM(IEP): 513 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-hidroximetil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH⁺);
- 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 451 (MH⁺);
- 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-dietilcarbamoil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 544 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(5-formil-tiofen-2-il)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH⁺);
- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-etanosulfonil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 537 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-acetilamino-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 502 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-terc-butil-5'-metilsulfanil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 547 (MH⁺);
- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-metanosulfonil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 523 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-acetilamino-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 502 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-ciano-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 470 (MH⁺);
- Éster metílico del ácido 2'-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-bifenil-4-carboxílico; EM (EP): 503 (MH⁺);
- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-etanosulfonil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 537 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[3'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 542 (MH⁺);
- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(5'-etil-3'-metilsulfanil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 519 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-etoxi-3'-trifluorometil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 557 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-metoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-tiofen-3-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 451 (MH⁺);
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(5'-propilsulfanil-3'-trifluorometil-bifenil-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 587 (MH⁺);
- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[3'-trifluorometil-5'-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 645 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-cloro-4'-metil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 493 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(5'-isopropilsulfanil-3'-trifluorometil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 587 (MH⁺);

- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-etilcarbamoil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 516 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-carbamoil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 488 (MH⁺);
- 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(5-ciano-6-etoxi-piridin-3-il)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 515 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-hidroximetil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-etoxi-3'-metanosulfonil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 567 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 447 (MH⁺);
- 10 Éster metílico del ácido 2'-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-bifenil-3-carboxílico; EM (EP): 503 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-hidroxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 461 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 493 (MH⁺);
- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-etoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 489 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 493 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4'-(morfolina-4-carbonil)-bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 558 (MH⁺);
- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-etilcarbamoil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 516 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-acetil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 487 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 538 (MH⁺);
- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4'-(piperidin-1-carbonil)-bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 556 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(4'-dimetilcarbamoil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 516 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3'-acetil-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 487 (MH⁺);
- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 449 (MH⁺);
- Éster etílico del ácido 2'-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-bifenil-4-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3',4'-dimetoxi-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 505 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 487 (MH⁺);
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2'-acetilamino-bifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 502 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(3'-metilsulfanil-bifenil-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 491 (MH⁺).

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE [4-(METANOSULFONIL)FENIL]-METIL-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

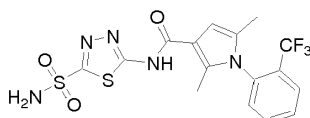
40



A una solución de 4-metilsulfonil-anilina (0,20 g, 1,2 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se añadió butil litio 1,43 M en hexanos (0,82 ml, 1,2 mmol). La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos para crear una suspensión fina y luego se añadió yodometano (80 µl, 1,29 mmol, 1,1 eq). La suspensión se sometió a ultrasonidos durante 0,5 h y luego se lavó en un embudo de separación con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío proporcionando una mezcla 4:1 de (4-metilsulfonil-fenil)-metil-amina y (4-metilsulfonil-fenil)-dimetil-amina como un sólido color castaño (180 mg). La mezcla bruta se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación. El compuesto del epígrafe se preparó a partir de la muestra bruta de (4-metilsulfonil-fenil)-metil-amina de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,77(d, J = 9 Hz, 2H), 7,72(d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,52(t, J = 8 Hz, 1H), 7,24(d, J = 9 Hz, 2H), 7,12(d, J = 8 Hz, 1H), 5,49(s, 1H), 3,44(s, 3H), 2,97(s, 3H), 1,82(s, 3H), 1,66(s, 3H); EM (IEP) *m/z* 451 [M+H]⁺.

EJEMPLO 15

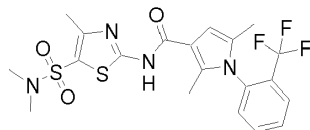
PREPARACIÓN DE (5-SULFAMOIL[1,3,4]TIADIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



A. Se combinó acetazolamida (2,03 g, 9,13 mmol) con HCl 1N (20 ml) y luego se calentó a 100°C. La suspensión inicial se convirtió en una solución transparente en 3h. Después de enfriar hasta 0°C la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de KOH sólido. Tras reposo, se habían formado precipitados y se recogieron por filtración. Los sólidos se secaron bajo alto vacío proporcionando amida del ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfónico (1,2 g, 70%) como un sólido incoloro; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,06(s, 2H), 7,82(s, 2H). Se combinó acetazolamida (2,03 g, 9,13 mmol) con HCl 1N (20 ml) y luego se calentó a 100°C. La suspensión inicial se convirtió en una solución transparente en 3h. Después de enfriar hasta 0°C A.

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de amida del ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfónico de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,09(s, 2H), 7,82(d, J = 8 Hz, 1H), 7,73(t, J = 8 Hz, 1H), 7,63(t, J = 8 Hz, 1H), 7,32(d, J = 8 Hz, 1H), 6,74(s, 1H), 1,98(s, 3H), 1,67(s, 3H); EM (IEP) *m/z* 446 [M+H]⁺.

PREPARACIÓN DE (5-DIMETILSULFAMOIL-4-METIL-TIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

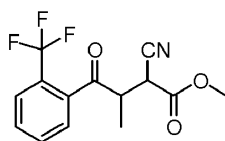


B. Se combinaron una solución 2,0 M (10 ml) de dimetilamina en THF, diisopropil-etilamina (1,0 ml) y cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazolsulfonilo (0,97 g, 3,8 mmol). Después de agitar 3 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄ anhidro) y se concentró a vacío proporcionando el intermedio N-(5-dimetilsulfamoil-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida como un semisólido color castaño. El intermedio se trató con HCl 1N (10 ml) y luego se calentó a 95-100°C. Después de 2 h se añadió más HCl 1N y se continuó el calentamiento durante otras 2 h. La solución acuosa se enfrió y se transfirió a un embudo de separación, en el que se lavó con DCM. La fase acuosa se basificó mediante la adición de NaOH 1N (30 ml) y luego se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a vacío proporcionando dimetilamida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,48 g, 57%) como un sólido semicristalino color castaño claro; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,85(s, 2H), 2,77(s, 6H), 2,42(s, 3H); EM (IEP) *m/z* 222 [M+H]⁺.

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de dimetilamida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,36(s, 1H). El compuesto del epígrafe se preparó a partir de dimetilamida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1D; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,36(s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70(t, J = 8 Hz, 1H), 7,60(t, J = 8 Hz, 1H), 7,20(d, J = 8 Hz, 1H), 6,12(s, 1H), 2,76(s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,22(s, 3H), 1,85(s, 3H); EM (IEP) *m/z* 487 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE ÉSTER METÁLICO DEL ÁCIDO 2-CIANO-3-METIL-4-OXO-4-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)-BUTÍRICO



A. A una solución de 2'-trifluorometil-propiofenona (10 g, 48 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se añadió una solución de bromo (2,72 ml, 52,8 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) gota a gota. Después de completarse la adición, se continuó agitando durante otras 2h. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado y agua, se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró bajo presión reducida dando 2-bromo-1-(2-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona como un aceite (12,8 g, 95%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,73 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 2H), 4,96 (q, 1H), 1,90 (d, 3H). A una solución de 2'-trifluorometil-propiofenona (10 g, 48 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se añadió una solución de bromo (2,72 ml, 52,8 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml)

A una suspensión de NaH (60%, 2,88g, 72 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió cianoacetato de metilo (4,5 ml, 50 mmol). Después de esto, la mezcla se agitó durante 3 h a 20°C, se añadió una solución de 2-bromo-1-(2-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona (13,5 g, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 20°C. La mezcla se inactivó con agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite (13,3 g, 93%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. EM (EP): 300 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 4-METIL-5-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

B. A una solución de éster metílico del ácido 2-ciano-3-metil-4-oxo-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico (13,27 g, 44,4 mmol) en ácido fórmico (100 ml) se añadió níquel Raney recién preparado [Al-Ni (1:1), 117 g] y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación durante 2 h. Después de enfriar, el catalizador se separó por filtración y se lavó con etanol. Los filtrados reunidos se concentraron dando un aceite, que se volvió a disolver en DCM y se filtró para separar los sólidos residuales. La evaporación del disolvente dio éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico como un aceite (10 g, 79%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. EM (EP): 286 (MH⁺);

A una solución de éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico (10 g, 35 mmol) en tolueno se añadió Pd al 10%/C (3,3 g). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo durante 3 días. Después de enfriar, los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se lavó con tolueno y se concentró bajo presión reducida proporcionando un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con EtOAc-hexano (1:1) dando el compuesto del epígrafe (2,9 g, 29%). EM (EP): 284 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 1,4-DIMETIL-5-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

C. A una solución de éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2,9 g, 10,2 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF, 12,3 ml, 12,3 mmol) lentamente a 20°C.

Después de agitar 0,5h, se añadió yodometano (0,96 ml, 15,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3h a 20°C. Después de inactivar con agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron bajo presión reducida proporcionando éster metílico del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico como un aceite (2,8 g, 92%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. EM (EP): 298 (MH⁺); A una solución de éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2,9 g, 10,2 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio C.

A una solución de éster metílico del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2,5g, 8,4 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaOH 4N (10 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante una noche. La evaporación del disolvente dio un sólido, que se volvió a disolver en agua. La solución se acidificó con ácido fórmico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y luego se secaron bajo alto vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (2,15g, 90%). EM (EP): 284 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1,4-DIMETIL-5-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

D. A una solución de ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (56 mg, 0,20 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (22 µl, 0,25 mmol). Después de agitar 30min, el disolvente se eliminó a vacío dando un aceite que se volvió a disolver en THF anhidro (4 ml). A esta solución se añadieron 4-metanosulfonil-anilina (68 mg, 0,40 mmol) y DIEA (140 µl, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a vacío dando un residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (0:100 a 25:75) dando el compuesto del epígrafe (24 mg, 28%). RMN de

¹H (CDCl₃): δ 7,89-7,91 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (EP): 437 (MH⁺);

E. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 16D, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las anilinas apropiadas:

- 5 (4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,25 (1H, d), 8,08 (2H, m), 7,83 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,63 (2H, m), 7,33 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,10 (3H, s); EM (EP): 505 (MH⁺);

- 10 [4-(2-fluorobenzoil)-fenil]-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,81-7,86 (3H, m), 7,72 (2H, m), 7,63 (3H, m), 7,52 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,16 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,08 (3H, s); EM (EP): 481 (MH⁺);

(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,84 (1H, s), 7,88 (3H, m), 7,79 (1H, m), 7,72 (3H, m), 7,67 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,21 (2H, s), 3,32 (3H, s), 1,92 (3H, s). EM (EP): 438 (MH⁺);

- 15 (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,04 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,83-7,79 (2H, m), 7,67-7,58 (2H, m), 7,45-7,43 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 5,19 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,08 (3H, s). EM(EP): 472 (MH⁺);

F. De una forma similar a la descrita para los Ejemplos 16A-D, pero reemplazando 2'-(trifluorometil)propiofenona por 4'-fluoro-2'-(trifluorometil)propiofenona, se preparó el siguiente compuesto:

- 20 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (2H, m), 7,80 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,7,29-7,39 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,08 (3H, s); EM (EP): 455 (MH⁺);

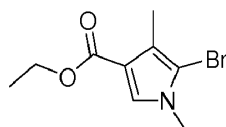
G. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 16F, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las anilinas apropiadas:

- 25 (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,06 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,32 (1H, s), 5,14 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,08 (3H, s). EM (EP): 490 (MH⁺);

(3-trifluorometil-4-sulfamoil-fenil)-amida 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,22 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,31 (1H, s), 4,98 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,09 (3H, s). EM (EP): 524 (MH⁺);

30 EJEMPLO 17

PREPARACIÓN DE 5-BROMO-1,4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXILATO DE ETILO



- 35 A. A una solución de 4-metil-3-pirrolcarboxilato de etilo (1,57 g, 10 mmol) en THF anhidro (30 ml) enfriado hasta -78°C se añadió NBS (1,9 g, 10 mmol). Después de agitar 1h a -30°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-Hex (0:100 a 30:70), proporcionando 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,0, 86%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,54 (1H, s ancho), 7,38 (1H, d), 4,27 (2H, q), 2,24 (3H, s), 1,33 (3H, t).

- 40 A una solución de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,6 mmol) en DMF anhidro (30 ml) a 0°C se añadió en varias porciones NaH (60% en aceite mineral, 705 mg, 17,6 mmol) bajo nitrógeno. Después de 1h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó con yodometano (1,5 ml, 24 mmol) y se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición cuidadosa de agua y luego se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-Hex (0:100 a 20:80), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,64 g, 78%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,33 (1H, s), 4,25 (2H, q), 3,58 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,33 (3H, t).

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1,4-DIMETIL-5-(4-FLUOROFENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

B. Una mezcla de 5-bromo-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (246 mg, 1,0 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (210 mg, 1,5 mmol), Na_2CO_3 (320 mg, 3,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,10 mmol) en DMF/ H_2O (10:1, 10 ml) se impregnó con nitrógeno durante 10 min. El vial de reacción se selló y calentó a 110°C con agitación. Después de 18h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-Hex (0:100 a 50:50), dando éster metílico del ácido 1,4-dimetil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (252 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,30 (1H, s), 7,26-7,20 (2H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 4,28 (2H, q), 3,48 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,36 (3H, t). EM(IEP): 262 (MH^+);

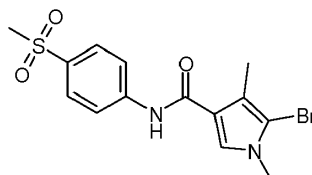
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de éster etílico del ácido 1,4-dimetil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico de una forma similar a la descrita para los Ejemplos 16C-D. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,94 (1H, s), 8,00-7,95 (2H, m), 7,87-7,84 (2H, d), 7,69 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,15 (3H, s); EM(IEP): 387 (MH^+);

C. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 17B, pero reemplazando ácido 4-fluorofenilborónico por ácido 1-naftalenoborónico, se preparó el siguiente compuesto:

4-(Metanosulfonil)fenil-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(naftalen-1-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,97-7,80 (7H, m), 7,59-7,41 (6H, m), 3,35 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,16 (3H, s); EM(IEP): 419 (MH^+);

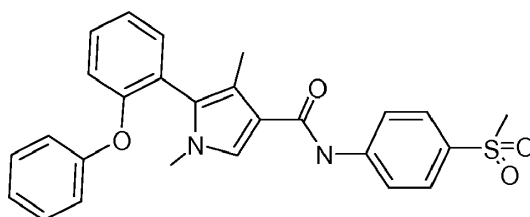
EJEMPLO 18

A. PREPARACIÓN DE [4-(SULFAMOIL)FENIL]-AMIDA DEL ÁCIDO 2-BROMO-1,3-DIMETIL-1H-PIRROL-4-CARBOXÍLICO



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pesaron 2,06 g de éster metílico del ácido 2-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-4-carboxílico (8,88 mmol), 1,61 g (9,40 mmol) de 4-aminofenil metil sulfona y 20 ml de tolueno. A la suspensión resultante se añadieron 4,5 ml de trimetilaluminio 2,0 M en tolueno. La solución resultante se calentó hasta $100-105^\circ\text{C}$ durante 1,5 h, luego se enfrió la reacción y se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y tartrato de sodio-potasio saturado. Se separó el acetato de etilo, se lavó con tartrato de sodio-potasio saturado, luego se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cristalizó en etanol proporcionando la [4-(sulfamoyl)fenil]-amida del ácido 2-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-4-carboxílico como un sólido semicristalino amarillo apagado, rendimiento: 2,81 g (85%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,06(s, 1H), 8,04(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,94(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,88(s, 1H), 3,72(s, 3H), 3,26(s, 3H), 2,28(s, 3H); EM (IEP) m/z 371 y 373, cada uno [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

B. PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1,4-DIMETIL-5-(2-FENOXI-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



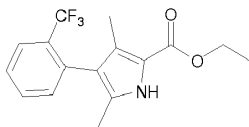
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se pesaron 100 mg de [4-(sulfamoyl)fenil]-amida del ácido 2-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-4-carboxílico (0,27mmol), 230 mg de ácido (2-fenoxi)fenilborónico, hidróxido de potasio (30,2 mg, 0,54 mmol) y DAPC y (J.Org Chem (2004), 69: 4330-4335) (6,2 mg, 4% Mol) y se añadió etanol/ DMF (3 ml, 50:50). La solución se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se enfrió y se lavó en un embudo de separación con acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, luego se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2), eluyendo con EtOAc/ Hex 0-80% proporcionando los compuestos del epígrafe como un sólido blanco (10 mg, 8%); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,88(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,77(d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,60(s, 1H), 7,43-7,37(m, 1H), 7,32-7,20(m, 4H), 7,04(d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,85(d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,52(s, 3H), 3,04(s, 3H), 2,20(s, 3H); EM (IEP) m/z 461 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

C. De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 18B, pero reemplazando ácido (2-fenoxi)fenilborónico por ácido borónico se prepararon los siguientes compuestos:

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 437 (MH^+);

- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 427 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 493 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-butoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 455 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-benciloxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH+);
- 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 491 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 425 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bromo-2-butoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH+);
- 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(5-acetil-tiofen-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 417 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-ciano-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 394 (MH+);
- Éster metílico del ácido 3-[4-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il]-benzoico; EM (EP): 427 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-metilsulfanil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 415 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 505 (MH+);
- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 375 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 384 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 441 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 413 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 408 (MH+);
- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 419 (MH+);
- Éster metílico del ácido (E)-3-{3-[4-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il]-fenil}-acrílico; EM (EP): 453 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-butoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 441 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-acetil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 411 (MH+);
- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-dibenzofuran-4-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 459 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bencilcarbamoil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 502 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(4-metil-naftalen-1-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 433 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 475 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 548 (MH+);
- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-carbamoil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 412 (MH+);
- Éster 3-[4-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il]-fenílico del éster terc-butilico del ácido carbónico; EM (EP): 485 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-pirimidin-5-il-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 371 (MH+);
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-acenaften-5-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico EM (EP): 445 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2,4,5-trimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 411 (MH+);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 422 (MH+); y
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 449 (MH+).

PREPARACIÓN DE ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO



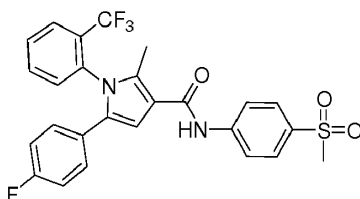
- 5 A una solución de 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,42 g, 20 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) se añadió una solución de bromo en tetracloruro de carbono (10 ml) gota a gota a 20°C. Después de completarse la adición, se continuó agitando durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso y agua, y luego se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo como un sólido (4,8 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,36 (1H, s), 4,30(2H, q), 2,28 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,36 (3H, t).
- 10 A una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,4 g, 10 mmol) en DMF (25 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,3 g, 1 mmol). Después de agitar 15min, la mezcla de reacción se cargó con ácido 2-(trifluorometil)-bencenoborónico (2,4 g, 12,5 mmol) y carbonato de sodio (en 5 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante una noche con agitación. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄.
- 15 La evaporación del disolvente dio un material bruto, que se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexano (1:1) dando el compuesto del epígrafe (1,5 g). EM (EP): 312 (MH⁺);

PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 3,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO

- 20 A una solución de éster etílico del ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,96 g) en metanol se añadió NaOH 4N (6 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces hasta reflujo durante una noche con agitación. Después de enfriar, se eliminó el disolvente y el material bruto se diluyó con agua. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con agua. El filtrado acuoso se acidificó con ácido fórmico para precipitar el producto. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua, y luego se secaron bajo alto vacío proporcionando ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0,30 g). EM (EP): 284 (MH⁺);
- 25 De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 16D, se preparó el compuesto del epígrafe a partir de ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,68 (1H, s), 7,89 (2H, m), 7,79 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,50 (1H, M), 7,24 (1H, d), 3,05 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,06 (3H, s); EM (EP): 437 (MH⁺);

EJEMPLO 20

- 30 PREPARACIÓN DE (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(4-FLUOROFENIL)-2-METIL-1-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



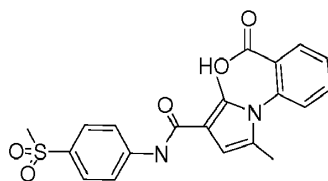
- 35 A. De una forma similar a la descrita para los Ejemplos 16C-D, se preparó el compuesto del epígrafe a partir de éster etílico del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico, que se sintetizó a partir de 2-trifluorometil-anilina y éster etílico del ácido 2-acetil-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutírico usando los procedimientos descritos en el documento WO 03/027069. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,92-7,84 (5H, m), 7,77-7,69 (2H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,07-7,03 (2H, m), 6,88-6,84 (2H, m), 6,60 (1H, s), 3,05 (3H, s), 2,33 (3H, s). EM(IEP): 517 (MH⁺);
- 40 B. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 20A, pero reemplazando 2-trifluorometil-anilina por 4-fluoroanilina, se preparó el siguiente compuesto: (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,5-bis-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,93-7,80 (5H, m), 7,25-7,11 (4H, m), 7,09-7,01 (2H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,56 (1H, s), 3,04(3H, s), 2,45 (3H, s). EM(IEP): 467 (MH⁺);
- 45 C. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 20A, pero reemplazando 4-metanosulfonil-anilina por las aminas apropiadas en la última etapa, se prepararon los siguientes compuestos:

(3-metoxi-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 548 (MH⁺);

dimetilamida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 391 (MH⁺);

EJEMPLO 21

5 PREPARACIÓN DE ÁCIDO 2-[3-(4-METANOSULFONIL-FENILCARBAMOIL)-2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL]-BENZOICO



10 A. Se preparó éster metílico del ácido 2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoico a partir de antranilato de metilo de una forma similar a la descrita para los Ejemplos 1G. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,58 (1H, s), 7,83 (2H, d, *J* = 8,8), 7,79 (1H, dd *J* = 7,8,1,5), 7,63 (2H, d, *J* = 7,8), 7,58 (1H, dd, *J* = 7,8,1,5), 7,48 (1H, td, *J* = 7,6,1,3), 7,21 (1H, dd, *J* = 7,8,1,0), 7,15 (1H, s), 6,42 (1H, d, *J* = 1,0), 3,43 (3H, s), 2,96 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,66 (3H, s); EM(IEP): 427 (MH⁺);

15 A una solución de éster metílico del ácido 2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoico (0,7 g, 1,6 mmol) en MeOH/THF (8 ml: 16 ml) se añadió LiOH (0,275 g, 6,4 mmol). Después de agitar 14h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se volvió a disolver en agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se separó y luego se acidificó con HCl 1N. La suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,67g, 99%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,03 (1H, s), 9,81 (1H, s), 8,06 (2H, d, *J* = 9,1), 8,02 (1H, d *J* = 7,8), 7,87 (2H, d, *J* = 8,6), 7,78 (1H, t, *J* = 7,3), 7,68 (1H, t, *J* = 7,8), 7,39 (1H, d, *J* = 7,6), 6,65 (1H, s), 3,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,92 (3H, s); EM(IEP): 413 (MH⁺);

20 (4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1-(2-CARBAMOIL-FENIL)-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

25 B. De una forma similar a la descrita para los Ejemplos 1B-C, se preparó el compuesto del epígrafe a partir de ácido 2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoico y amoníaco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,82 (1H, s), 8,08 (2H, d, *J* = 9,1), 7,90 (2H, d, *J* = 9,1), 7,67 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, m), 6,63 (1H, s), 3,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,00 (3H, s); EM(IEP): 412 (MH⁺);

C. De una forma similar a la descrita para el Ejemplo 21B, se prepararon los siguientes compuestos a partir de las aminas apropiadas:

30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 470 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 510 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 523 (MH⁺);

35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-[(2-ciano-etil)-ciclopropil-carbamoil]-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 505 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3-etoxi-fenilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 532 (MH⁺);

40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(3-nitro-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 528 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(2-metil-1H-indol-5-ilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; MS (ES) 541(MH⁺);

45 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(2-dimetilamino-1-metil-etilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 497 (MH⁺);

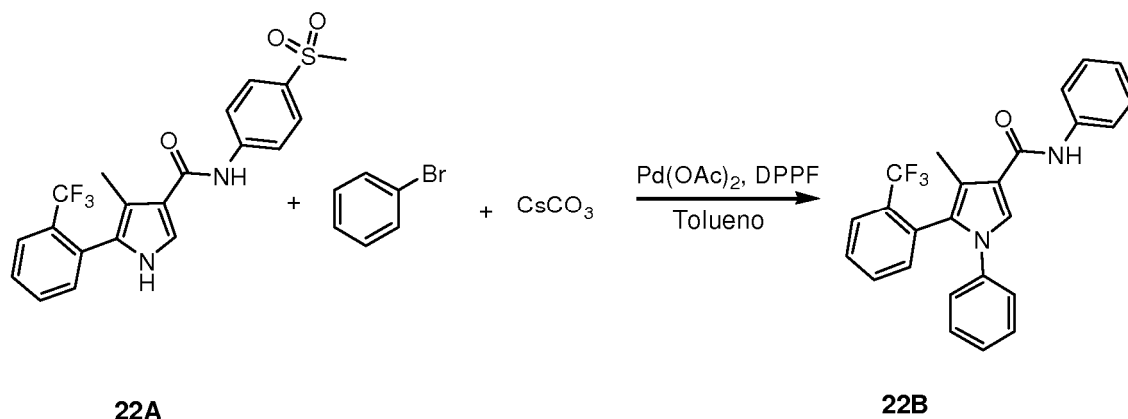
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 525 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3-imidazol-1-il-propilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 520 (MH⁺);
- 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((S)-1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 530 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(1,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 530 (MH⁺);
- 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(2-metil-aziridin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico ;EM (EP): 452 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 520 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-ilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 544 (MH⁺);
- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1-tiofen-3-ilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 530 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 544 (MH⁺);
- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 518 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 496 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 523 (MH⁺);
- 25 Éster metílico del ácido (R)-3-hidroxi-2-[2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoilamino]-propiónico; EM (EP): 514 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-[metil-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 537 (MH⁺);
- 30 Éster etílico del ácido 3-[2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoilamino]-propiónico; EM (EP): 512 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(2-etilsulfanil-etilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 500 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((S)-1-carbamoil-3-metil-butilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 525 (MH⁺);
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-(4-carbamoil-fenilcarbamoil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 531 (MH⁺);
- Ácido 4-[2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoilamino]-ciclohexanecarboxílico; EM (EP): 538 (MH⁺);
- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-[(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbamoil]-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 507 (MH⁺);
- Éster metílico del ácido 1-[2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoil]-piperidin-2-carboxílico; EM (EP): 538 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 506 (MH⁺);
- 45 Ácido {2-[3-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-2,5-dimetil-pirrol-1-il]-benzoilamino}-acético; EM (EP): 470 (MH⁺);
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-metilcarbamoil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 426 (MH⁺);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-isopropilcarbamoil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 454 (MH⁺); y

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 440 (MH⁺).

5 EJEMPLO 22

PREPARACIÓN DE 4-METIL-N-[4-(METILSULFONIL)FENIL]-1-FENIL-5-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA



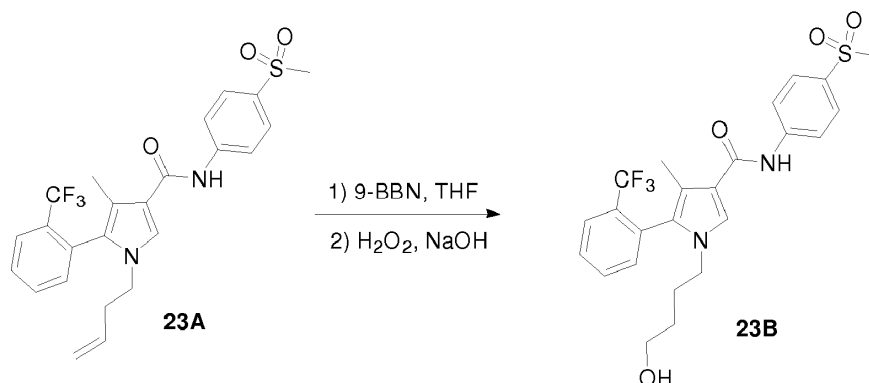
Se cargó un vial con tapa a rosca con 22A (4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida) (175 mg, 0,41 mmol), bromobenceno (52 μ l, 0,48 mmol), acetato de paladio (31 mg, 0,046 mmol, 11 mol %), 1,1'-(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (32 mg, 0,058 mmol, 14 mol %), y carbonato de cesio (200 mg, 0,61 mmol). Se añadió tolueno anhidro (20 ml) al vial y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos, tiempo después del cual se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 12 horas. El producto, 22B, se purificó por cromatografía en columna de sílice (1:1 EtOAc:Hex) con un rendimiento de un 8 %.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,81 (d, 9,0 Hz, 3H), 7,65 (t, 7,8Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 9H), 7,36 (s, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). CLEM: m/z 499 (M+H)⁺.

EJEMPLO 23

PREPARACIÓN DE 1-(3-HIDROXIPROPIL)-4-METIL-N-[4-(METILSULFONIL)FENIL]-5-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA

20



Una solución de 23A (4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-prop-2-en-1-il-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida) (156 mg, 0,34 mmol) en THF (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió 9-BBN (0,73 ml, solución 0,5 M en THF, 0,36 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 horas, se añadieron a la mezcla de reacción NaOH (0,4 ml, solución 1 N, 0,4 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,3 ml, solución al 50% en peso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo después del cual la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. El producto, 23B, se purificó por HPLC con NH₄OAc como diluyente con un rendimiento de un 35 %.

25

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,92 (s, 1H), 7,96 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, 7,6Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 3H). CLEM: m/z 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 24

- 5 Siguiendo los procedimientos expuestos en las preparaciones y ejemplos anteriores, se prepararon o pueden prepararse los siguientes compuestos de la invención:

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: 464,3 (MH^+);

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,62 (t, 1H); EM (IE) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: 417,2 (MH^+).

- 15 (1,1-Dioxo-hexahidro-1H-tiopiran-4-il)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 415,2 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (1H, s), 7,93-7,91 (2H, d), 7,84-7,82 (2H, d), 7,75 (1H, s), 7,46-7,45 (1H, d), 7,26-7,22 (1H, t), 7,14-7,15 (1H, d), 3,06 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,09 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 383 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,89 (2H, d), 7,83-7,81 (2H, d), 7,76 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,25-7,23 (1H, d), 7,15-7,13 (2H, m), 3,64-3,61 (6H, m), 3,06 (3H, s), 2,47-2,44 (2H, t), 2,29-2,27 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,05 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 496 (MH^+).

- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (2H, d), 7,79-7,77 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,52-7,40 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,32-7,22 (4H, m), 7,06-7,02 (2H, t), 6,86-6,84 (2H, d), 4,00-3,85 (2H, m), 3,64-3,62 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,55-2,52 (2H, t), 2,33-2,29 (4H, m), 2,17 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 560 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,84 (2H, d), 7,80-7,77 (3H, m), 7,40-7,38 (2H, m), 7,32-7,19 (4H, m), 7,05-7,01 (2H, m), 6,86-6,84 (2H, d), 3,91-3,82 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,60-2,54 (2H, m), 2,44-2,40 (4H, m), 2,17 (3H, s), 0,90-0,86 (6H, t); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 546 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88-7,86 (2H, d), 7,79-7,77 (2H, d), 7,71 (1H, s), 7,42-7,36 (2H, m), 7,31-7,19 (4H, m), 7,05-7,01 (2H, m), 6,86-6,84 (2H, d), 3,93-3,86 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,53-2,47 (2H, m), 2,27-2,22 (4H, m), 2,17 (3H, s), 1,54-1,49 (4H, m), 1,40-1,39 (2H, m); EM (IE) para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 558 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45-8,44 (1H, m), 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,83-7,81 (2H, d), 7,75-7,73 (2H, d), 7,38-7,34 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,27-7,23 (3H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 7,07-7,03 (1H, t), 6,98-6,96 (1H, d), 6,81-6,79 (2H, m), 4,99 (2H, s), 3,00 (3H, s), 2,20 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 538 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88-7,86 (2H, d), 7,79-7,77 (2H, d), 7,70 (1H, s), 7,41 - 7,38 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,31-7,19 (4H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 6,86-6,84 (2H, d), 3,97-3,90 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,68-2,62 (2H, m), 2,42-2,36 (4H, m), 2,17 (3H, s), 1,74-1,72 (4H, m); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 544 (MH^+).

- 45 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89-7,87 (2H, d), 7,81-7,78 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,41 - 7,36 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,30-7,19 (4H, m), 7,06-7,01 (2H, m), 6,87-6,85 (2H, d), 3,96-3,80 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,18-2,13 (11H, m), 1,77-1,73 (2H, t); EM (IE) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 532 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (1H, s), 7,92-7,90 (2H, d), 7,85-7,83 (2H, d), 7,56 (1H, s), 7,39-7,18 (5H, m), 7,06-7,04 (1H, t), 6,99-6,96 (1H, d), 6,87-6,85 (2H, d), 4,01 - 3,88 (2H, m), 3,86-3,83 (1H, t), 3,78-3,64 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,19 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 491 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91-7,89 (2H, d), 7,83-7,81 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,25-7,23 (1H, m), 7,15-7,13 (2H, m), 3,69-3,66 (4H, m), 3,06 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,04 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 425 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (1H, m), 8,10-8,07 (2H, d), 7,87-7,85 (2H, d), 7,83-7,81 (2H, d), 7,52 (1H, s), 7,25-7,21 (2H, m), 7,18-7,10 (1H, m), 7,10-7,08 (2H, d), 4,68 (2H, s), 3,05 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,84 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 474 (MH+).

- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91-7,88 (2H, d), 7,87 (1H, s), 7,85-7,82 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,26-7,22 (1H, m), 7,14-7,12 (2H, d), 3,67-3,64 (2H, t), 3,05 (3H, s), 2,62-2,58 (2H, t), 2,40-2,37 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,04 (6H, s), 1,74-1,71 (4H, m); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 480 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (2H, d), 7,87 (1H, s), 7,85-7,82 (2H, d), 7,50 (1H, s), 7,26-7,22 (1H, m), 7,14-7,12 (2H, d), 3,65-3,61 (2H, t), 3,05 (3H, s), 2,45-2,41 (2H, t), 2,25 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,03 (6H, s), 1,52-1,48 (4H, m), 1,39-1,38 (2H, m); EM (IE) para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 494 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,90 (2H, d), 7,83-7,81 (2H, d), 7,69 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 7,15-7,13 (2H, d), 3,29 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,02 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 397 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52-8,50 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,90-7,7,8 (2H, d), 7,84-7,81 (2H, d), 7,56-7,52 (2H, m), 7,25-7,21 (1H, t), 7,19-7,16 (1H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,66-6,64 (1H, d), 4,79 (2H, s), 3,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,87 (6H, s); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 474 (MH+).

- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,89 (2H, d), 7,83-7,80 (2H, d), 7,69 (1H, s), 7,48-7,36 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,10-7,07 (1H, d), 6,96 (1H, s), 6,90-6,87 (1H, m), 5,10 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,07 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 489 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91-7,89 (2H, d), 7,82-7,80 (2H, d), 7,68 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,04-7,02 (1H, d), 6,80 (1H, s), 6,75-6,72 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,04 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 399 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(R)-hidroxi-propil]-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91-7,88 (2H, d), 7,83-7,82 (1H, d), 7,80-7,77 (2H, d), 7,71 (1H, s), 7,62-7,57 (2H, m), 7,51-7,48 (1H, d), 7,31-7,29 (1H, m), 6,98-6,94 (2H, t), 6,75-6,68 (2H, m), 4,13-4,01 (1H, m), 3,93-3,67 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,08 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 591 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-[2-metil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (2H, d), 7,83-7,80 (2H, d), 7,74 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,07-7,05 (1H, d), 6,86 (1H, s), 6,81-6,78 (1H, m), 4,08-4,05 (2H, t), 3,76-3,73 (4H, m), 3,34 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,59-2,55 (2H, t), 2,51 (4H, m), 2,13 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,03-2,00 (2H, t); EM (IE) para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 526 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-ciclopropilmetil-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,90 (2H, d), 7,83-7,81 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,67-7,58 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,37-7,35 (1H, d), 3,37-3,35 (2H, d), 3,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,04 (1H, m), 0,61-0,59 (2H, m), 0,25-0,14 (2H, m); EM (IE) para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 477 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-prop-2-inil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (1H, s), 7,97-7,94 (2H, d), 7,88-7,86 (2H, d), 7,82-7,80 (1H, d), 7,65-7,61 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,39-7,37 (1H, d), 6,39-6,36 (1H, t), 5,41- 5,39 (2H, d), 3,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 461 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(S)-hidroxi-propil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02-7,99 (1H, d), 7,84-7,81 (2H, d), 7,78-7,75 (2H, m), 7,58-7,52 (1H, d), 7,51-7,47 (1H, m), 7,40-7,24 (3H, m), 6,94-6,90 (2H, m), 6,68-6,65 (2H, m), 4,07-3,78 (3H, m), 3,74-3,64 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,14 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$: 557 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(R)-hidroxi-propil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,86 (2H, d), 7,79-7,71 (3H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 7,41-7,27 (3H, m), 6,97-6,93 (2H, t), 6,72-6,68 (2H, m), 4,08-3,82 (3H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,16 (3H, s); EM (IE) para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$: 557 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,81 (2H, d), 7,85-7,81 (3H, m), 7,53-7,51 (2H, m), 7,42-7,34 (2H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 3,57-3,43 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,02-0,98 (1H, m), 0,58-0,52 (2H, m), 0,18-0,09 (2H, m); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 443 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,91 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,06 (t, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,38 (t, 2 H), 2,16 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 1,37 (m, 6 H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 496 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-metil-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 413 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,91 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 7,06 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,51 (m, 2 H), 2,24 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 1,57 (m, 4 H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 482 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,94 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 383 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,92 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,28 (q, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 0,75 (t, 6 H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 468 (MH $^+$).

- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,92 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,86 (d, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,48 (m, 2 H), 2,21 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,58 (m, 4 H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 466 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-piridin-2-il-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,99 (s, 1 H), 8,44 (m, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,85 (m, 3 H), 7,68 (m, 1 H), 7,27 (m, 4 H), 7,06 (m, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 460 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,91 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 1,57 (m, 2 H); EM (IE) para $C_{25}H_{31}N_3O_3S$: 454 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,91 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,35 (m, 2 H), 2,12 (m, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,35 (m, 6 H); EM (IE) para $C_{27}H_{33}N_3O_3S$: 480 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 10 RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,92 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,86 (d, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,16 (m, 4 H), 2,08 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{26}H_{31}N_3O_4S$: 482 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,95 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,85 (m, 3 H), 7,24 (m, 6 H), 6,91 (m, 1 H), 6,73 (m, 2 H), 5,45 (m, 1 H), 3,70 (m, 5 H), 3,17 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{29}H_{30}N_2O_5S$: 519 (MH+).

- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,98 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,86 (m, 3 H), 7,61 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,46 (m, 2 H), 2,29 (q, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 0,76 (t, 6 H); EM (IE) para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_3S$: 490 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 20 RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,94 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,42 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{22}H_{24}F_2N_2O_4S$: 413 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 25 RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,06 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,87 (m, 3 H), 7,62 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,64 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,62 (m, 4 H); EM (IE) para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_3S$: 488 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,00 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,87 (m, 3 H), 7,63 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,39 (m, 2 H), 2,14 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 1,30 (m, 6 H); EM (IE) para $C_{26}H_{29}F_2N_3O_3S$: 502 (MH+).

- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,09 (s, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 7,99 (m, 3 H), 7,86 (d, 2 H), 7,67 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 6,75 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{25}H_{21}F_2N_3O_3S$: 482 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,89 (s, 1 H), 7,97 (m, 2 H), 7,84 (m, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 3,71 (s, 6 H), 3,30 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5S$: 429 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,00 (s, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 7,85 (d, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{21}H_{19}F_3N_2O_4S$: 453 (MH+).

- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-3-fenil-propil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,00 (s, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 7,80 (m, 6 H), 7,40 (m, 1 H), 7,15 (m, 4 H), 6,90 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H), 1,191 (s, 3 H); EM (IE) para $C_{29}H_{27}F_3N_2O_4S$: 557 (MH+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,00 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,85 (m, 3 H), 7,64 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,24 (m, 4 H), 6,96 (m, 2 H), 5,75 (m, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 509 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,99 (s, 1 H), 7,99 (d, 2 H), 7,84 (m, 3 H), 7,62 (m, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 5,17 (s ancho, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 477 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,02 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,88 (m, 3 H), 7,65 (m, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 6,81 (m, 1 H), 3,90 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 501 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-terc-butoxi-2-hidroxi-propil)-5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CD Cl_3) δ 7,84 (m, 5 H), 7,51 (m, 2 H), 7,39 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 3,18 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,58 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,11 (s, 9 H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 519 (MH $^+$).

- 15 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CD Cl_3) δ 7,84 (m, 5 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 3,79 (m, 3 H), 3,50 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,09 (d, 6 H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 505 (MH $^+$).

- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CD Cl_3) δ 8,02 (s ancho, 1 H), 7,84 (m, 4 H), 7,50 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,11 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,67 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 497 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2-trifluorometil-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CD Cl_3) δ 7,90 (d, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 7,68 (m, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,14 (m, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,76 (m, 5 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,55 (m, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H); EM (IE) para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 580 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 564 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 576 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,80 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 1,37 (m, 2H); EM (IE) para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 590 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 447 (MH $^+$).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-alil-5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 429 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92-7,04 (m, 14H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,21 (m, 3H), 0,82 (m, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 530 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94-7,08 (m, 14H), 3,79 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,19 (m, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 544 (MH^+).

- 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94-7,08 (m, 14H), 3,48 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,78-2,30 (m, 4H), 2,24 (m, 3H), 1,87 (m, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 528 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,91-7,79 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 481 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 481 (MH^+).

- 20 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,68 (m, 5H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,37-3,13 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 511 (MH^+).

- 25 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94-7,29 (m, 9H), 4,07-3,43 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,78 (m, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 507 (MH^+).

- 30 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (m, 2H), 7,82 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 4,59 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 521 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-furan-2-ilmetil-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,62 (m, 6H), 7,29 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 503 (MH^+).

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,43 (m, 8H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 532 (MH^+).

- 40 (3-Cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95-7,39 (m, 8H), 3,81-3,39 (m, 6H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 468 (MH^+).

5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

- 45 RMN de ^1H (400MHz, d_6 -DMSO): 10,6 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 532 (MH^+).

N-[4-(Aminosulfonyl)-3-clorofenil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,3 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,56 (t, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 1,94 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 567 (MH^+).

5 5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,62 (t, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 538 (MH^+).

1-[3-(Dimetilamino)propil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida.

10 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,96 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (dt, 1H), 7,57 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,94 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 526 (MH^+).

5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida

15 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,97 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,7 (dt, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,2 (b, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,45-1,3 (m, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 552 (MH^+).

5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida

20 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,97 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,24 (b, 4H), 1,92 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 554 (MH^+).

4-Metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,4 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,4 (dt, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 3H), 5,03 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 476 (MH^+).

25 4-Metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,91 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (dt, 1H), 7,2-7,04 (m, 3H), 3,86-3,66 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,46 (t, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,18 (b, 4H), 2,0 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 498 (MH^+).

1-[2-(Dietilamino)etil]-4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

30 RMN de ^1H (400MHz $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,91 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (dt, 1H), 7,2-7,03 (m, 3H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,3 (q, 4H), 2,02 (s, 3H), 0,75 (t, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 484 (MH^+).

4-Metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

35 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 476 (MH^+).

5-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11,6 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,2 (t, 1H),

3,18 (s, 3H), 2,2 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 391 (MH^+).

40 5-(2,4-Difluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,1 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,2 (t, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 405 (MH^+).

1-[(6-Cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

45 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,2 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,4-7,28 (m, 3H), 7,12(t, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 516 (MH^+).

1-[2-(Dietilamino)etil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,9-7,8 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 0,8 (t, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 490 (MH^+).

5-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,25 (t, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,58 (t, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 488 (MH^+).

1-[(6-Aminopiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

10 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,2 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,84 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,0 (s, 2H), 5,84 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 497 (MH^+).

1-[(6-Aminopiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

15 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,2 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 3H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 529 (MH^+).

5-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,0 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,5-7,35 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,3 (t, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,9 (t, 4H); EM (IE) para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 551 (MH^+).

20 5-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,1 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 496 (MH^+).

25 (6-{[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-4-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de metilo

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,12 (s, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,4 (q, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,41 (t, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 555 (MH^+).

1-[[6-(Acetilamino)piridin-2-il]metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

30 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,38 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,95-7,83 (m, 4H), 7,68 (t, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 539 (MH^+).

1-({[6-[Bis(metilsulfonil)amino]piridin-2-il]metil}-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

35 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,07 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,2 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,55 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$: 653 (MH^+).

5-(2-Clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

40 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,0 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5-7,38 (m, 3H), 5,0 (s, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,3-2,0 (m, 14H), 1,8-1,7 (m, 2H); EM (IE) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 545 (MH^+).

5-(2-Clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

45 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,98 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 3,9-3,73 (m, 1H), 3,7-3,4 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,3 (t, 2H), 2,2-2,0 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 0,75 (t, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 518 (MH^+).

5-(2-Clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-[(fenilmetil)amino]propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,0 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5-7,37 (m, 3H), 7,3-7,15 (m, 5H), 3,92 -3,74 (m, 1H), 3,7-3,5(m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,02 (d, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 552 (MH^+).

6: 1-(3-Amino-2-hidroxipropil)-5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 RMN de ^1H (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,0 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 3,84-3,6 (m, 1H), 3,54-3,3 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,4-2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H); EM (IE) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 462 (MH^+).

4-Metil-1-[2-[(2-metilpropil)amino]-2-oxoetil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 10 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3): 7,92 (d, 2H), 7,87-7,8 (m, 4H), 7,63 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 0,86 (d, 6H); EM (IE) para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 536 (MH^+).

N-[4-(Aminosulfonil)-3-clorofenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (CDCl_3) . δ 808 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CLEM: m/z 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 15 N-[4-[(Acetilamino)sulfonil]-3-clorofenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 12,3 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). CLEM: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(N-[4-[(Acetilamino-kappaN)sulfonil]-3-clorofenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamidato)sodio

- 20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 9,71 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, 8,9 Hz, 2,0 Hz, 4H), 7,42 (d, 7,0 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). CLEM: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-(2-Hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 9,97 (s, 1H), 7,97 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,93 (t, 4,9Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). CLEM: m/z 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 25 4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 9,96 (s, 1H), 7,98 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,92 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,61 (s ancho, 4H), 1,23 (s ancho, 2H). CLEM: m/z 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 10,09 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 3H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,80-7,32 (m, 2H), 7,53 (d, 7,0Hz, 1H), 4,05-3,21 (m, 12H), 3,16 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). CLEM: m/z 536 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 10,04 (s, 1H), 8,46 (d, 6,6 Hz, 1H), 7,99 (d, 7,0 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 4H), 7,73 (td, 7,4Hz, 1,6Hz, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,60 (t, 7,4Hz, 1H), 7,28 (dd, 7,0Hz, 4,3Hz, 1H), 7,14 (d, 7,2Hz, 1H), 6,87 (d, 8,0Hz, 1H), 5,12 (d, 16Hz, 1H), 4,70 (d, 16Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). CLEM: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[2-(Dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 9,95 (s, 1H), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,92 (d, 7,4 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 4H), 7,74 (t, 7,8Hz, 1H), 7,50 (d, 7,4Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,53 (t, 7,8Hz, 2H), 2,32 (q, 7,2Hz, 4H), 1,94 (s, 3H), 0,78 (t, 7,0Hz, 6H). CLEM: m/z 522 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 40 1,1-Dimetil-4-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-5-carboxilato de etilo

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) . δ 10,00 (s, 1H), 8,45 (dd, 4,7 Hz, 2,9Hz, 1H), 8,13 (d, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, 9,0Hz, 2H), 7,88-7,80 (m, 4H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 6,8Hz, 1H), 5,03 (d, 16Hz, 1H) 4,69 (d, 16Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 9,94 (s, 1H), 7,96 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, 7,2 Hz, 1H), 7,83 (d, 9,0Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 4H), 7,46 (d, 7,2Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,16 (s ancho, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,37 (m, 4H), 1,29 (m, 2H). CLEM: m/z 534 (M+H) $^+$.

5-(2-Clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(feniloxi)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 9,90 (s, 1H), 7,99 (d, 8,6 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,91 (t, 7,4Hz, 1H), 6,73 (dd, 12Hz, 7,8Hz, 2H), 5,46 (d, 5,3Hz, 1H), 4,01-3,82 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,18(s, 3H), 2,02 (s, 3H) CLEM: m/z 539 (M+H) $^+$.

5-(2-Clorofenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 9,90 (s, 1H), 8,00 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,61 (d, 7,4Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 4,98 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 1H), 3,64-3,44 (m, 2H), 3,17(s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,01 (s, 3H). CLEM: m/z 463 (M+H) $^+$.

4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 11,40 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,99 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,76 (t, 7,2Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,46 (d, 7,4Hz, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,03 (s, 3H). CLEM: m/z 423 (M+H) $^+$.

- 15 4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-prop-2-en-1-il-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 10,00 (s, 1H), 7,99 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,42 (d, 7,4Hz, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 5,15 (dd, 10Hz, 1,4Hz, 1H), 4,97 (dd, 17Hz, 1,4Hz, 1H), 4,31 (dd, 16Hz, 5,7Hz, 1H), 4,07 (dd, 16Hz, 5,5Hz, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,95 (s, 3H). CLEM: m/z 463 (M+H) $^+$.

- 20 1-[(2S)-3-[(4-Fluorofenil)oxi]-2-hidroxipropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (CDCl $_3$) . δ 7,90 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,49 (d, 12Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,97 (t, 8,2Hz, 2H), 6,76-6,69 (m, 2H), 4,12-3,92 (m, 1H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,38 (dd, 12Hz, 5,5Hz, 1H), 2,09 (s, 3H). CLEM: m/z 591 (M+H) $^+$.

1-(4-Hidroxibutil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 7,96 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,89 (d, 8,2Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 5H), 7,71 (t, 7,6Hz, 1H), 7,43 (d, 7,2Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,62 (p, 7,4Hz, 1H), 3,41 (p, 7,2Hz, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,58 (p, 7,0Hz, 2H), 1,27 (p, 6,4Hz, 2H). CLEM: m/z 495 (M+H) $^+$.

4-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 9,97 (d, 3,1 Hz, 1H), 7,96 (d, 8,8z, 2H), 7,90-7,76 (m, 5H), 7,71 (t, 8,0Hz, 1H), 7,44 (dd, 11Hz, 7,6Hz, 1H), 4,45 (d, 29Hz, 1H), 3,88-3,43 (m, 6H), 3,15 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 4H). CLEM: m/z 551 (M+H) $^+$.

1,4-Dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (CDCl $_3$) . δ 7,91 (d, 8,8Hz, 2H), 7,84-7,80 (m, 3H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,35 (d, 6,6Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CLEM: m/z 435 (M+H) $^+$.

- 35 N-[4-(Aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-(2-hidroxi)etil-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (DMSO- d_6) . δ 9,99 (s, 1H), 8,10 (d, 2,0Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,72 (t, 7,6Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 3H), 4,96 (t, 5,1Hz, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 1,92(s, 3H). CLEM: m/z 502 (M+H) $^+$.

4-Metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 40 RMN de ^1H (400MHz, d_6 -DMSO): 10,6 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,88 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,8-7,68 (m, 2H), 7,63(s, 1H), 7,32(d, 1H), 4,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); EM (IE) para C $_{27}$ H $_{29}$ F $_3$ N $_4$ O $_4$ S: 563 (MH $^+$).

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ^1H (400MHz, d_6 -DMSO): 10,3 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,9 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,8-7,69 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,27(s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,5 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); EM (IE) para C $_{22}$ H $_{20}$ F $_3$ N $_3$ O $_4$ S : 480 (MH $^+$).

1-[2-(Butilamino)-2-oxoetil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 45 RMN de ^1H (400MHz, d_6 -DMSO): 10,5 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,9-7,83 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 7,74-7,7 (M, 3H), 7,32 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,26 (t, 2H), 1,2 (t, 2H), 0,84 (t, 3H);

EM (IE) para $C_{26}H_{28}F_3N_3O_4S$: 536 (MH⁺).

5-(2-Clorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)

5 5-(2-Fluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,23 (s, 3H)

5-(2-Clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piperidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida

10 RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,46-7,28 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,23-2,20 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,1 (s, 2H), 1,61-1,35 (m, 6H)

5-(2-Clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,95-7,99 (m, 2H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,59-3,62 (t, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,55-2,46 (t, 2H), 2,32-2,23 (m, 4H), 2,08 (s, 3H)

15 5-(2-Clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 8,51-8,44 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,73-6,68 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)

5-(2-Clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

20 RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,92-7,88 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)

N-[4-(Aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 8,10-8,07 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,08 (2, 3H)

25 5-(2-Clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,89 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,82-1,52 (m, 6H)

5-(2-Clorofenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

30 RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 8H), 1,76 (t, 2H)

5-(2-Clorofenil)-1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

35 RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,94-7,89 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 3,82-3,64 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,42-2,34 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 0,88 (t, 6H)

1,4-Dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,93-7,89 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)

1-[(6-Cloropiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

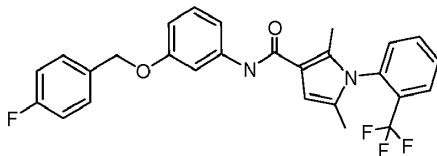
40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) 10,05 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,88-7,74 (m, 4H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,76-6,71 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)

5-(2-Clorofenil)-4-etil-1-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

RMN de ¹H (400 MHz, d-CDCl₃) 7,92-7,89 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 2H), 1,12 (t, 3H)

EJEMPLO 25

[3-(4-FLUORO-BENCILOXI)-FENIL]-AMIDA DEL ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



- 5 A. Se preparó (3-hidroxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico, previamente descrita en el Ejemplo 2C, como un sólido blanco (0,92 g, 80%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,15 (1H, s), 9,13 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 7,8$), 7,77 (1H, t, $J = 7,3$), 7,66 (1H, t, $J = 7,8$), 7,35 (1H, d, $J = 7,8$), 7,20 (1H, t, $J = 2,0$), 6,98 (1H, d, $J = 8,3$), 6,91 (1H, t, $J = 7,8$), 6,47 (1H, s), 6,29 (1H, d, $J = 7,8$), 1,98 (3H, s), 1,73 (3H, s); EM(IEP): 375 (MH^+).
- 10 En un vial de 3,696 ml (1 dram) secado al horno se añadió (3-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (50 mg, 133 μmol), K_2CO_3 (22 mg, 160 μmol), 1-bromometil-4-fluorobenceno (28 mg, 146 μmol) y 0,5 ml DMF. El vial se selló y agitó 1h a temperatura ambiente. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18), eluyendo con TFA al 0,05% en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (30:70 a 90:10) proporcionando el compuesto del epígrafe (19 mg, 30%) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,43 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J = 7,8$), 7,90 (1H, t, $J = 7,8$), 7,80 (1H, t, $J = 7,3$), 7,58 (1H, m), 7,50 (3H, m), 7,35 (1H, d, $J = 8,6$), 7,22 (3H, m), 6,69 (1H, d, $J = 8,3$), 6,63 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,88 (3H, s); EM(IEP): 483 (MH^+).
- 15 B. Se prepararon los siguientes compuestos de una forma similar a la descrita en 25A usando los bromuros de alquilo apropiados:
- [3-(4-Acetilamino-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 522 (MH^+);
- 20 [3-(4-Bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 543 (MH^+);
- [3-(Naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 515 (MH^+);
- 25 [3-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 507 (MH^+);
- [3-(2-Metoxi-5-nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 540 (MH^+);
- [3-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH^+);
- 30 [3-(4,5-Dimetoxi-2-nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 570 (MH^+);
- [3-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 561 (MH^+);
- 35 [3-(2,6-Dicloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH^+);
- [3-(4-Metanosulfonyl-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 543 (MH^+);
- [3-(6-Cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 557 (MH^+);
- 40 [3-(3-Nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 510 (MH^+);
- [3-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 523 (MH^+);
- 45 [3-(3-Metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 546 (MH^+);

- Éster metílico del ácido 3-(3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenoximetil)-benzoico; EM (EP): 523 (MH⁺);
- [3-(4-Metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH⁺);
- 5 [3-(3-Bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 543 (MH⁺);
- [3-(3,5-Dimetil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 493 (MH⁺);
- 10 [3-(2,6-Difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 501 (MH⁺);
- [3-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 499 (MH⁺);
- [3-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);
- 15 [3-(3,5-Dimetoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 525 (MH⁺);
- [3-(3-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);
- 20 [3-(2-Fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);
- [3-(2-Bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 543 (MH⁺);
- [3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-4-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);
- 25 [3-(2-Bromo-5-metoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 573 (MH⁺);
- [3-(3,5-Di-terc-butil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 577 (MH⁺);
- 30 [3-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 522 (MH⁺);
- [3-(5-Metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 546 (MH⁺);
- [3-(5-Trifluorometil-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 523 (MH⁺);
- 35 [3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);
- [3-(2-Cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 535 (MH⁺);
- 40 [3-(2,3,4-Trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 519 (MH⁺);
- [3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);
- [3-(2,4,5-Trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 519 (MH⁺);
- 45 [3-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);

	[3-(3-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH ⁺);			
	[3-(4-Terc-butil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 521 (MH ⁺);			
5	[3-(4-Isopropil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 507 (MH ⁺);			
	[3-(4-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 531 (MH ⁺);			
10	[3-(3-Metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH ⁺);			
	[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 501 (MH ⁺);			
	[3-(2-Metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 479 (MH ⁺);			
15	[3-(2-Fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 483 (MH ⁺);			
	[3-(2,3-Difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 501 (MH ⁺);			
20	[3-(2,4-Difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 501 (MH ⁺);			
	[3-(3-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH ⁺);			
	[3-(2-Difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 531 (MH ⁺);			
25	[3-(2-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH ⁺);			
	[3-(2-Fluoro-3-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 497 (MH ⁺);			
30	[3-(3-Cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 535 (MH ⁺);			
	[3-(2,5-Difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 501 (MH ⁺);			
	[3-(2-Trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 549 (MH ⁺);			
35	[3-(Bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 541 (MH ⁺);			
	[3-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 555 (MH ⁺);			
40	[3-(2,3,6-Trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 519 (MH ⁺);			
	[3-(2-Trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH ⁺);			
	Éster metílico del ácido 4-(3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenoximetil)-benzoico; EM (EP): 523 (MH ⁺);			
45	[3-(3-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH ⁺);			

[3-(3-Trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 549 (MH⁺);

[3-(2-Cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 517 (MH⁺);

5 [3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);

[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 551 (MH⁺);

10 [3-(2-Cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 567 (MH⁺);

[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 499 (MH⁺);

[3-(2,5-Dicloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 533 (MH⁺);

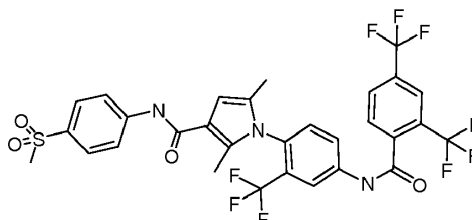
15 Éster etílico del ácido 4-(3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenoximetil)-benzoico; EM (EP): 537 (MH⁺);

[3-(4-[1,2,4]Triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 532 (MH⁺);

20 [3-(3-Pirrol-1-il-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; EM (EP): 530 (MH⁺).

EJEMPLO 26

(4-METANOSULFONIL-FENIL)-AMIDA DEL ÁCIDO 1-[4-(2,4-BIS-TRIFLUOROMETIL-BENZOILAMINO)-2-TRIFLUOROMETIL-FENIL]-2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO



25 A. Se preparó [4-(metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico como se describe en el Ejemplo 1G. En un vial de 3,696 ml (1 dram) secado al horno se añadió [4-(metanosulfonil)fenil]-amida del ácido 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (26 mg, 50 μmol), 2,4-Bis(trifluorometil)benzamida (13mg, μmol), yoduro de cobre (I) (50mg, 260 μmol), K₂CO₃ (50 mg, 360 μmol), N,N'-Dimetilendiamina (9 mg, 100μmol) y 0,4 ml de tolueno. El vial se selló y se agitó durante 18h a 110°C. La reacción se trató mediante adición de una solución 1:1 de NaOH 2,0 M: EDTA 0,5M (1ml) y acetato de etilo (1ml). El vial se agitó vorticialmente y el acetato de etilo se eliminó y se secó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18), eluyendo con TFA al 0,05% en MeCN/H₂O (30:70 a 90:10) proporcionando el compuesto del epígrafe (6,9 mg, 10%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 11,24 (1H, s), 9,78 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz), 8,19 (1H, s), 8,02 (4H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 6,59 (1H, s), 3,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,84 (3H, s); EM (IEP): 692 (MH⁺).

EJEMPLO 27 ENSAYO BASADO EN CÉLULAS GAL4-RM

La actividad del compuesto se determinó en un ensayo basado en células usando una quimera de GAL4-RM para identificar compuestos con la capacidad para modular la actividad de RM.

40 El plásmido de expresión pCMX-GAL4-RM se construyó clonando nucleótidos que codifican los aminoácidos 671 a 984 de RM humano (véase la secuencia GenBank AAA59571) en el vector pCMX-GAL4 (Perlmann et al., 1993, Genes & Development 7:1411-1422) que comprende nucleótidos que codifican los aminoácidos 1-147 del dominio de unión a ADN de GAL4.

45 La construcción indicadora de TK-MH100x4-Luc (GAL4_{UAS}-TK-Luciferasa) se construyó por inserción de cuatro copias del Gal4 UAS (Kang et al. 1993, J. Biol. Chem. 268:9629-9635) en el sitio Hind III de TK-Luc. El plásmido principal, TK-Luc, se preparó por inserción del promotor del gen timidina cinasa del virus Herpes simplex (-105 a

+51) obtenido del plásmido pBLCAT2 por digestión con HindIII y XhoI (descrito en Luckow et al., 1987, Nuc. Acid. Res. 15:5490) en el plásmido MMTV-LUC descrito por Hollenberg y Evans, 1988, Cell 55:899-906) después de retirar la secuencia de promotor MMTV-LTR de MMTV-LUC por digestión con HindIII y XhoI. La clonación correcta se confirmó por digestión de restricción y/o secuenciación.

- 5 Los ensayos se llevaron a cabo usando CV-1 (Células de Riñón de Mono Verde Africano) (ATCC) reproducidas en matraces T175 a una densidad de 3×10^6 células/matraz en DMEM con FBS al 5%. Las células se transfectaron un día después de sembrar a 70-80 por ciento de confluencia con una mezcla de ADN que contenía (por matraz T175) 9 µg de pCMX-GAL4-RM, 9 µg de TK-MH100x4-Luc y 2 µg de pCMX β-Gal usando el reaccionante de transfección FuGENE6 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) siguiendo protocolos e instrucciones proporcionadas por el fabricante, e incubando con reaccionantes de transfección durante 5 horas a 37°C.

- 10 Para el formato antagonista, los compuestos se diluyeron en medios que contenían aldosterona (30 nM) y se dispensaron en las placas de ensayo usando un Multimek (Beckman, Fullerton, CA). Se dispensaron en cada pocillo de la placa de 384 pocillos aproximadamente 5 µl del medio que contenía compuesto y aldosterona para conseguir una concentración de aproximadamente 10 µM para compuestos y 3 nM para aldosterona. Las células transfectadas se tripsinizaron, se resuspendieron en medios, y se añadieron 45 µl a placas de ensayo a una densidad de aproximadamente 5000 células/pocillo usando un dispensador MultiDrop (MTX Lab Systems, Inc., VA). Las placas de ensayo que contenían tanto compuestos como células seleccionadas se incubaron durante aproximadamente 20 horas a 37°C y 5% de CO₂ en un incubador de cultivo tisular.

- 20 Después de incubación de las células transfectadas con compuestos, se prepararon tampón de lisis (1% de Triton X-100, 10% de Glicerol, DTT 5 mM, EGTA 1 mM, Tricina 25 mM, pH 7,8) y tampón de ensayo de Luciferina (ATP 0,73 mM, Tricina 22,3 mM, EDTA 0,11 mM, DTT 33,3 mM, MgSO₄ 0,2M, 11 mM de Luciferina, Coenzima A 6,1 mM, HEPES 0,01 mM, pH 7,8). Los medios se separaron de las placas y el tampón de lisis y el tampón de ensayo de luciferina se mezclaron en una relación 1:1 y luego se añadieron 30 µl de la mezcla a cada pocillo usando un dispensador Multidrop. Las placas se leyeron en un Northstar (Applied Biosystems, Foster City, CA) y los datos se analizaron usando ActivityBase (ID Business Solutions, Ltd., Guildford, Surrey, UK). Si era necesario, los valores de luciferasa se pueden normalizar para la eficiencia de transfección midiendo la actividad de β-galactosidasa basada en la expresión del plásmido de expresión pCMX-βGal como se ha descrito previamente (Willy et al., 1995, Gene & Development, 9:1033-1045).

- 25 En determinados casos, los compuestos también se evaluaron para determinar la actividad en ensayos de selectividad con otros miembros receptores de hormonas esteroideas, incluyendo RA, RE, RG y RP, así como GAL4 solo. Los receptores esteroideos usados para los ensayos de selectividad se generaron esencialmente como se ha descrito antes para pCMX-GAL4-RM, y comprendían LBD y una porción de la región de la bisagra del receptor nuclear de interés clonada en el vector pCMX-GAL4 (Perlmann et al., 1993, Genes & Development 7:1411-1422) como se ha descrito antes.

- 30 Los ensayos realizados en modo antagonista incluyeron los agonistas siguientes: RA; dihidrotestosterona (DHT) 25 nM, RE; estradiol 4,5 nM, RG; dexametasona 20 nM, y RP; medroxiprogesterona (MPA) 2 nM, respectivamente. Los ensayos realizados en modo agonista no contenían otros compuestos.

EJEMPLO 28 ENSAYO DE PROXIMIDAD POR CENTELLEO:

- 40 La actividad del compuesto también se caracterizó por el uso de un ensayo de proximidad por centelleo (ensayo SPA). El ensayo mide la capacidad del compuesto para desplazar la unión de ³H-aldosterona al dominio de unión del ligando RM humano (MR-LBD).

Materiales requeridos:

[³H]-Aldosterona (Perkin-Elmer, Cat # NET419, 1 mCi/ml, 2,56TBq/mmol, 70,0Ci/mmol) MR-LBD lisato

- 45 Perlas SPA: Placas de perlas SPA Ysi cobre con marca His (2-5 M) (Amersham, Cat # RPNQ0096): Placa de 96 pocillos sin unión a superficie (Corning, Cat# 3604)

Tampón lisato de RM: (Tris-HCl 20 mM pH 7,3, EDTA 1 mM, Glicerol 10%, Tungstato de sodio 20 mM).

Tampón SPA con EDTA: (K₂HPO₄ 10 mM/KH₂PO₄, pH7,3, NaCl 50 mM, Tween 20 0,025% de Tween 20, Glicerol 10%, EDTA 2 mM)

Tampón SPA sin EDTA: (K₂HPO₄ 10 mM /KH₂PO₄, pH7,3, NaCl 50 mM, Tween 20 0,025%, Glicerol 10%)

- 50 Soluciones madre:

K₂HPO₄ 0,5M/KH₂PO₄ pH 7,3

EDTA 0,5 M pH 8,0

NaCl 5M

Tween-20 10%

Glicerol

Tampón SPA 2X (con EDTA)

5 Tampón SPA 2X (sin EDTA)

Preparación de lisados de proteína:

Se preparó un plásmido de expresión de baculovirus para RM LBD humano clonando un fragmento de ADN que codifica los aminoácidos 671-984 de RM humano en el vector de transferencia de baculovirus pBlueBacHis2 (Invitrogen, CA) siguiendo procedimientos convencionales. La inserción de los ADNc en el polienlazador del vector pBlueBacHis2 creó una fusión marco al ADNc a una marca poli-His N-terminal presente en pBlueBacHis2 proporcionando vector pBlueBacHis2-MR-LBD. Las placas virales se formaron por co-transformación de pBlueBacHis2-MR-LBD con Bac-N-Blue linealizado (Invitrogen, CA) en células de insecto sf9 siguiendo las instrucciones proporcionadas con los reaccionantes. La recombinación entre los dos vectores dio lugar a la reacción de la placa de baculovirus RM-LBD. La solución madre de virus se preparó siguiendo los protocolos recomendados por los fabricantes y se usaron a una concentración de 10^9 pfu/ml. La expresión se confirmó por análisis SDS-PAGE después de purificación usando resina Ni-NTA (Qiagen) y análisis de transferencia Western usando un anticuerpo anti-his (Invitrogen, CA) usando procedimientos convencionales. La correcta clonación se confirmó por PCR y secuenciamiento usando cebadores específicos.

Los lisados celulares se prepararon infectando células de insecto Sf9 sanas a una densidad de aproximadamente $1,8 \times 10^6$ /ml a 27°C, en un volumen total de 500 ml por matraz de centrifugación. Las células Sf9 se infectaron usando virus a una M.O.I de aproximadamente 5 y se incubaron durante 48 horas a 27°C con agitación constante antes de la recolección.

Después de la incubación, las células se recolectaron por centrifugación y se sedimentaron. Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de extracción recién preparado enfriado en hielo a 1/50 volúmenes de cultivo original (Tris-HCl 20 mM pH 7,3, EDTA 1 mM, Glicerol 10%, Tungstato de sodio 20 mM, que contenía una tableta de inhibidor de proteasa exento de EDTA (Roche número de catálogo: 1836170) por 10 ml de tampón de lisado de RM).

Las células se lisaron en hielo usando un sonicador Branson Sonifier 450 ajustado a una salida de 1,5, 80% constante, durante cinco ciclos de 15 pulsos para conseguir una lisis celular de 80-90%. El homogeneizado se centrifugó en un rotor previamente enfriado (SW55 o SW28, o equivalente) a 40000 rpm durante 20 minutos a 4°C. Las alícuotas del líquido sobrenadante se congelaron en hielo seco y se almacenaron congeladas a -80°C hasta cuantificación y control de calidad. Las alícuotas de los lisados se probaron en el ensayo SPA para garantizar la consistencia entre lotes, y se ajustaron para la concentración de proteínas y nivel de expresión antes de usar en los ensayos de selección.

Preparación de los reaccionantes de selección:

35 Solución de [3 H]-aldosterona ([3 H]-Aldo): Para cada placa de 96 pocillos (o 100 pocillos), se añadieron 4,5 µl de [3 H]-Aldo (70Ci/mmol, 1mCi/ml) a 3,6 ml de tampón SPA con EDTA proporcionando una concentración final de 14,7 nM. La solución ([3 H]-Aldo para cada placa de 96 pocillos adicional se preparó de forma idéntica inmediatamente antes de usar. La concentración final de [3 H]-Aldo en el pocillo fue 4,4 nM.

40 El lisado RM-LBD (preparado como antes) se diluyó con tampón de lisado de RM. Se prepararon 1,5 ml de lisado RM-LBD diluido por placa de 96 pocillos (o 100 pocillos). La solución de lisado de RM para cada placa de 96 pocillos adicional se preparó de forma idéntica inmediatamente antes de usar. Solución de perlas SPA: Para una placa de 96 pocillos (o 100 pocillos), se mezclaron 600 µl de perlas SPA con marca Ysi His (agitada en vórtice bien antes de tomar) y 5,6 ml de tampón SPA sin EDTA. La solución de perlas SPA para cada placa de 96 pocillos adicional se preparó de forma idéntica inmediatamente antes de usar.

45 Procedimiento:

Se prepararon diluciones apropiadas de cada compuesto y se añadieron con pipeta 10 µl en los pocillos apropiados de una placa multipocillos sin unión superficial.

Se añadieron a cada pocillo de la placa multipocillos 30 µl de [3 H]-Aldo.

Se añadieron a cada pocillo de la placa multipocillos 10 µl de lisado RM-LBD diluido.

50 Se añadieron a cada pocillo de la placa multipocillos 50 µl de solución de perlas SPA.

Las placas se cubrieron con sellador transparente y se colocaron en el Wallac Microbeta a temperatura ambiente durante 30 minutos a una hora. Después de incubación, las placas se analizaron usando un lector de placas por centelleo (Wallac Microbeta) usando el programa Robin96well3H. Los ajustes para el Robin96well3H fueron: Modo de recuento: DPM / Tipo de muestra: Modo SPA / ParaLux: Bajo fondo / tiempo de recuento: 2 minutos.

- 5 La K_i determinada representa el promedio de al menos dos experimentos de dosis respuesta independientes. La afinidad de unión para cada compuesto puede determinarse por análisis de regresión no lineal usando la fórmula de competencia por un sitio para determinar CI_{50} donde:

$$Y = \text{Parte inferior} + \frac{(\text{Parte superior} - \text{Parte inferior})}{(1 + 10^{\log CI_{50}})}$$

10

La K_i se calcula entonces usando la ecuación de Cheng y Prusoff donde:

$$K_i = CI_{50} / (1 + [\text{concentración de ligando}] / K_d \text{ del ligando})$$

Para este ensayo, típicamente la concentración de ligando = 4,4 nM y la K_d de Aldo para el receptor es 5 nM como se determina por unión a saturación. Los compuestos de la invención demostraron la capacidad de unirse a RMh-LBD cuando se probaron en este ensayo.

15

EJEMPLO 29 ENSAYO DE UNIÓN DE HIDROXILAPATITA A RECEPTOR RA

La unión de compuesto a RA se valoró midiendo el desplazamiento de R1881 tritiado (un ligando selectivo de RA) usando ensayo de unión de hidroxilapatita (HAP) para separar el ligando ligado y libre usando RA parcialmente purificado obtenido de un lisado celular. Se obtuvo RA parcialmente purificado de la línea celular MDA-kb2 (ATCC) que expresa de forma endógena RA de longitud completa. Se reprodujeron células MDA-kb2 en DMEM con 5% de FBS en matraces T175. Cuando las células llegaron a aproximadamente 80% de confluencia se recolectaron y centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min. El sedimento celular se resuspendió en tampón RA (TRIS 10 mM, glicerol 10%, EDTA 1,5 mM, molibdato de sodio 1 mM, PMSF 1,0 mM, ditiotretitol 1,0 mM, pH 7,4 a 4°C) y se sonicó usando una sonda sónica (Sonicador 450, Branson) ajustada a 1,5, (80% constante) durante cinco ciclos de 15 pulsos para conseguir una lisis celular de 80-90%. Después de sonicación, las células se incubaron en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugaron en un rotor previamente enfriado (SW55 o SW28, o equivalente) a 40000 rpm durante 20 minutos a 4°C. El líquido sobrenadante se recogió y colocó en hielo.

20

25

Para el ensayo de unión, se diluyó lisado de células MDA (preparado como antes) 1:2 en tampón RA y se añadieron con pipeta 300 µl en un tubo de microcentrifuga de 1,2 ml. Se incluyeron 50 µl de triamcinolona (un antagonistas selectivo de RG) (Sigma, St. Louis, MO) en todos los tubos de ensayo a una concentración final de 60 µM. Los compuestos a probar se prepararon en DMSO a una concentración inicial de 945 µM y se añadieron 10 µl a la preparación de lisado. Se diluyó [3 H]R1881 (NEN, Boston, MA) primero en tampón RA para crear una concentración madre de 94,5 nM. Se añadieron entonces 5 µl de la solución madre [3 H]R1881 a la mezcla de lisado para iniciar la unión. La unión no específica se determinó usando R1881 frío a un exceso molar de 100 veces sobre la concentración de [3 H]R1881 marcado. Los tubos se agitaron vorticialmente de forma suave y se incubaron durante una noche a 4°C.

30

35

Después de una noche de incubación (18 h), los lisados se lavaron para separar el ligando no unido. Esto se consiguió añadiendo 100 µl de la preparación de lisado a 500 µl de una suspensión de hidroxilapatita al 50% contenida en un tubo de polipropileno de 12x75 mm. Los tubos se agitaron entonces vorticialmente tres veces durante 20 segundos, dejando los tubos incubar durante cinco minutos entre mezclados vorticiales. Después de la mezcla final, los tubos se centrifugaron a 1780 rpm a 4°C durante 5 minutos. El líquido sobrenadante se decantó y la suspensión se volvió a suspender en tampón RA. Esta etapa de lavado se repitió cuatro veces. Después del lavado final con tampón RA, el sedimento se resuspendió en 1,5 ml de etanol. Los tubos se mezclaron vorticialmente durante 20 segundos cada 5 minutos a temperatura ambiente. Esto se repitió cuatro veces.

40

45

Después de la mezcla final, los tubos se centrifugaron a 1780 rpm a 4°C durante 20 minutos. El líquido sobrenadante se decantó en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml y se añadieron 15 ml de fluido de centelleo Ecolume. Las muestras se contaron en un contador de centelleo Beckman LS3801 (Fullerton, CA).

EJEMPLO 30

FORMULACIÓN Y DISEÑO EXPERIMENTAL

50 A. FORMULACIÓN DE LA SOLUCIÓN

El artículo de prueba se administró por vía intravenosa a 3 mg/kg formulado en un vehículo de dosificación en un portador adecuado para administración IV del artículo de prueba. Se administraron dosis de solución oral (o suspensión) de 3, 10, 30, 100, 300 y 1000 mg/kg usando un vehículo de dosificación en un portador adecuado. El

compuesto también se administró a 10 mg/kg como un sólido en cápsulas de gelatina. Los grupos experimentales comprendían cinco animales para cada grupo de dosis. Se recogió sangre (100 µl) en tubos heparinizados mediante catéter yugular a las 0,02, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48 y 72 horas después de la dosificación para los grupos IV. Se recogieron igualmente muestras a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48 y 72 horas después de la dosificación para los grupos por vía oral. El plasma obtenido se almacenó a -80°C y se usó un volumen de 50 µl para el análisis.

B. DOSIFICACIÓN SÓLIDA

Se usaron minicápsulas de gelatina porcina Torpac tamaño 9 para dosificar oralmente el artículo de prueba en forma sólida a 3 o 10 mg/kg. Las cápsulas se llenaron con compuesto pulverulento basándose en el peso corporal. Las cápsulas se administraron directamente en el estómago de la rata con el uso de un dispositivo de dosificación de acero inoxidable similar a una aguja de alimentación nasogástrica. Los estudios piloto con cápsulas vacías revelaron que las cápsulas se disolvían en menos de 7 minutos en el estómago.

ANÁLISIS BIOANALÍTICO

La concentración del artículo de prueba en plasma y muestras tisulares se determinó por análisis HPLC/ES/ES usando condiciones de preparación y análisis de muestras apropiadas para la cuantificación del artículo de prueba por este método. Se aplicó un modelo no compartimentado para calcular los parámetros farmacocinéticos (PK) para todas las vías de administración usando el programa WinNonlin 3.1 (Pharsight Co., Mountain View, CA).

Los compuestos de la presente invención exhibieron en general propiedades farmacocinéticas bastante potenciadas y mejoradas.

EJEMPLO 31

ENSAYO DE SOLUBILIDAD CINÉTICA

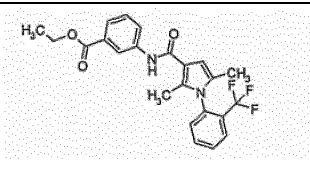
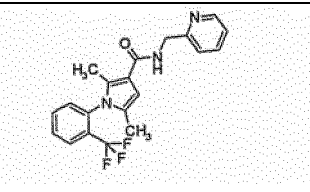
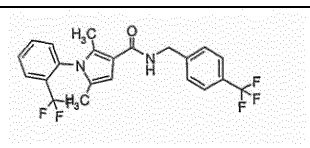
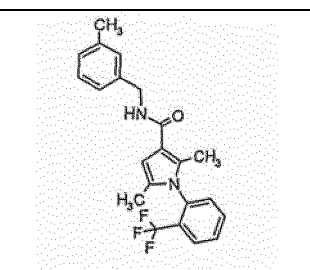
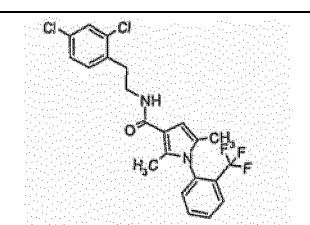
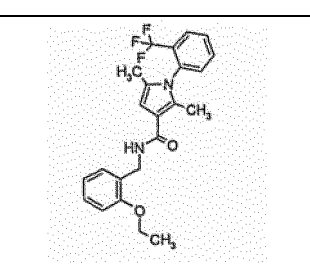
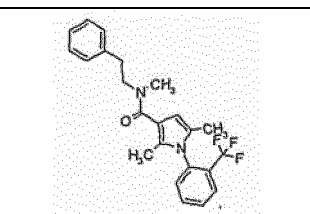
La solubilidad cinética de compuestos de prueba en tampón se evaluó usando un formato de placa de filtración de 96 pocillos. Se generó una solución de ensayo 500 µM en PBS, pH7,4 (u otro tampón de ensayo, según sea necesario) a partir de una solución madre DMSO (hasta 10 mM). Las muestras se transfirieron a una placa de filtración de 96 pocillos 96 Millipore MultiScreen HTS (Cat# MSSLBPC10), se mezclaron por agitación durante 1,5 horas y procesaron por filtración antes de cuantificar por HPLC-UV. Se usaron como controles de referencia amiodarona y testosterona. Los datos históricos del laboratorio muestran que la solubilidad de amiodarona varía de 3-5 µM y la de testosterona es aproximadamente 330 µM. Para la separación de analitos a un caudal de fase móvil de 2,2 ml/min se usó una Agilent Chemstation usando una columna C18 YMC/AQ S-5 120A con un cartucho roscado Waters de 4 x 23mm. La fase móvil fue TFA al 0,1% en agua (disolvente A) y TFA al 0,1% en acetonitrilo (disolvente B). La columna se mantuvo a 37°C y la detección de analitos se consiguió por cuantificación de señal UV a 220 nm y 254 nm después de un volumen de inyección de 10 µl.

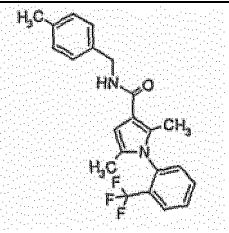
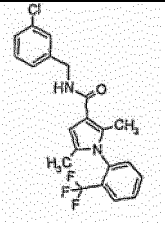
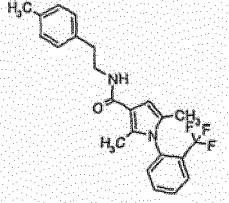
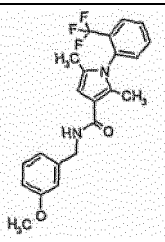
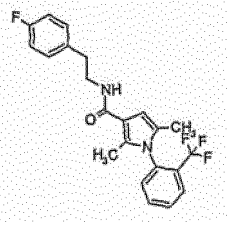
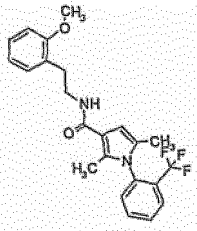
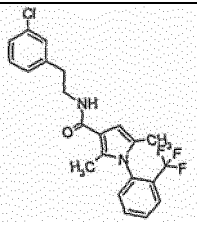
Los compuestos demostraron solubilidad cinética en el intervalo de por ejemplo, aproximadamente 500 µM o menos, 400 µM o menos, 300 µM o menos, 200 µM o menos, 100 µM o menos. En una forma de realización ventajosa, la solubilidad cinética es aproximadamente 50 µM o menos, 20 µM o menos, 10 µM o menos, 5 µM o menos, 2,5µM o menos, o 1µM o menos.

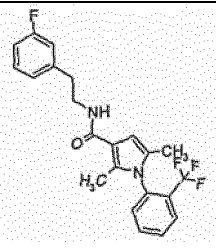
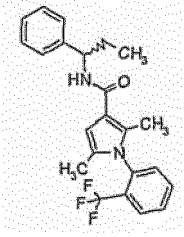
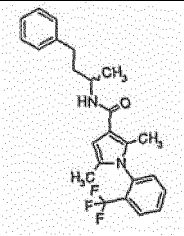
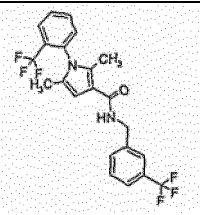
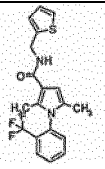
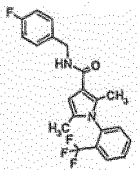
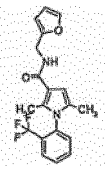
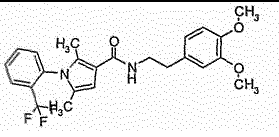
EJEMPLO 32

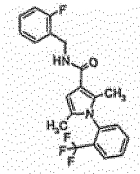
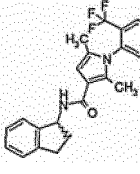
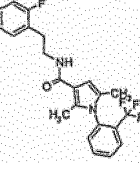
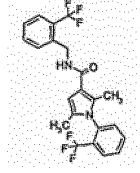
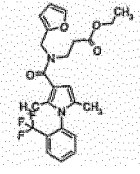
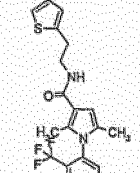
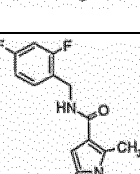
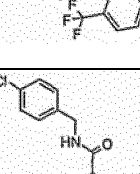
La tabla siguiente proporciona datos de actividad de RM *in vitro* de compuestos representativos descritos en los Ejemplos. Se proporcionan valores promedio de CI_{50} para la actividad antagonista en el ensayo GAL4-RM como sigue: V: menos de 0,5 µM; W: 0,5 µM-1 µM; X: 1 µM a 5 µM. La inhibición porcentual promedio con respecto a la actividad de RM relativa a la concentración máxima eficaz de Espironolactona (determinada en una curva de dosis - respuesta en presencia de aldosterona 3 nM) se proporciona como sigue; A: 100-120% de control y B: 80-100% de control.

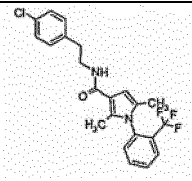
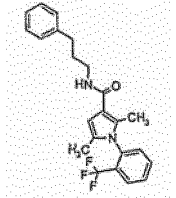
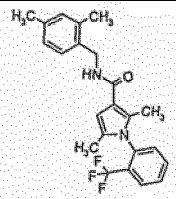
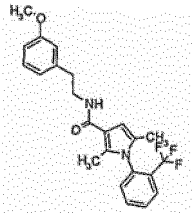
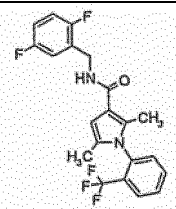
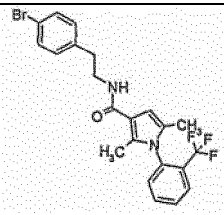
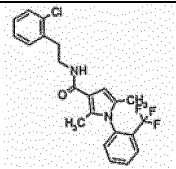
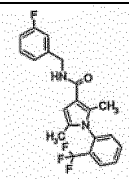
Tabla I

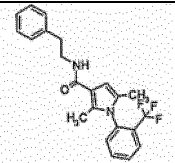
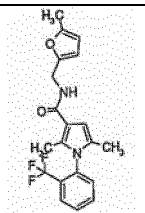
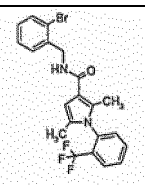
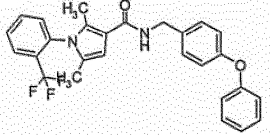
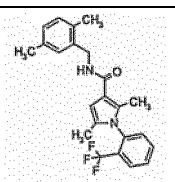
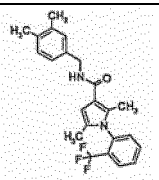
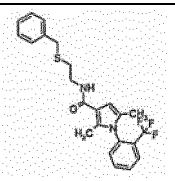
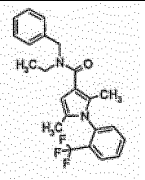
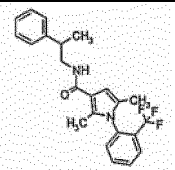
1		3-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]benzoato de etilo
2		2,5-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
3		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxamida
4		2,5-dimetil-N-[(3-metilfenil)metil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
5		N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
6		N-{[2-(etiloxi)fenil]metil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
7		N,2,5-trimetil-N-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

8		2,5-dimetil-N-[(4-metilfenil)metil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
9		N-[(3-clorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
10		2,5-dimetil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
11		2,5-dimetil-N-[[3-(metiloksi)fenil]metil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
12		N-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
13		2,5-dimetil-N-[2-[2-(metiloksi)fenil]etil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
14		N-[2-(3-clorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

15		N-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
16		2,5-dimetil-N-(1-fenilpropil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
17		2,5-dimetil-N-(1-metil-3-fenilpropil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
18		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
19		2,5-dimetil-N-(2-tienilmetil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
20		N-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
21		N-(furan-2-ilmetil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
22		N-{2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]etil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

23		N-[(2-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
24		N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
25		N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
26		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
27		N-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}carbonil)-N-(furan-2-ilmetil)-beta-alaninato de etilo
28		2,5-dimetil-N-[2-(2-tienil)etil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
29		N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
30		N-[(4-cholorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

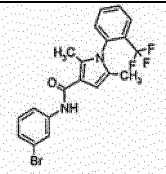
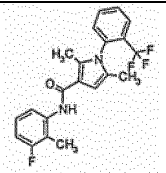
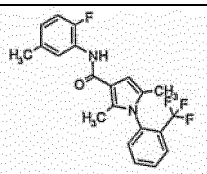
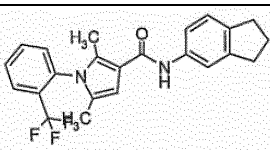
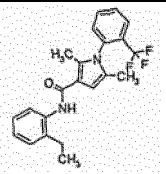
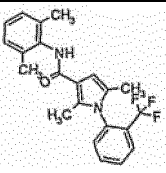
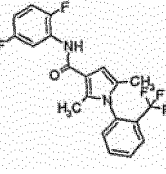
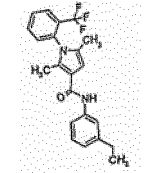
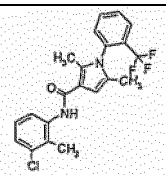
31		N-[2-(4-clorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
32		2,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
33		N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
34		2,5-dimetil-N-{2-[3-(metiloxi)fenil]etil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
35		N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
36		N-[2-(4-bromofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
37		N-[2-(2-clorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
38		N-[(3-fluorofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

39		2,5-dimetil-N-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
40		2,5-dimetil-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
41		N-[(2-bromofenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
42		2,5-dimetil-N-{[4-(feniloksi)fenil]metil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
43		N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
44		N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
45		2,5-dimetil-N-2-[(fenilmetil)tio]etil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
46		N-etil-2,5-dimetil-N-(fenilmetil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
47		2,5-dimetil-N-(2-fenilpropil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

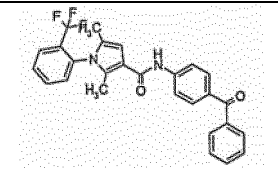
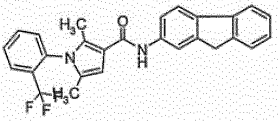
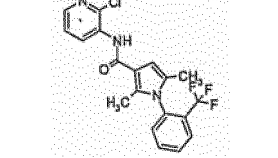
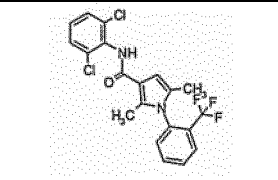
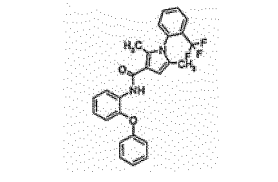
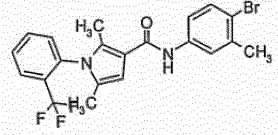
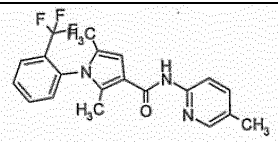
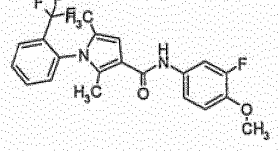
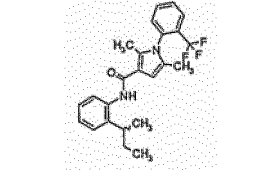
48		N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
49		2,5-dimetil-N-[2-metil-6-(metilossi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
50		N-1,3-benzotiazol-2-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
51		N-(2,5-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
52		2,5-dimetil-N-[4-(metiltio)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
53		2,5-dimetil-N-[4-(metiltio)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
54		N-(2,4-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
55		2,5-dimetil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
56		2,5-dimetil-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

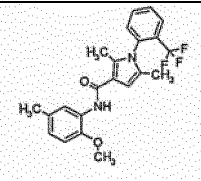
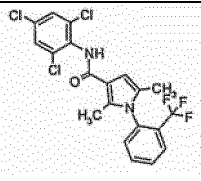
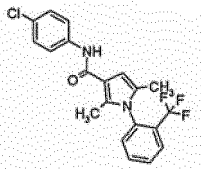
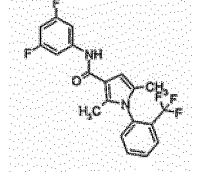
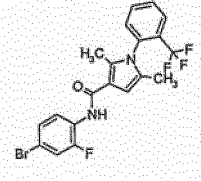
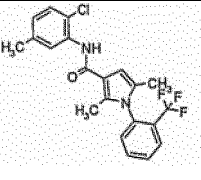
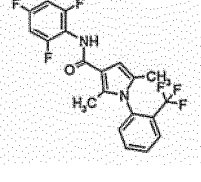
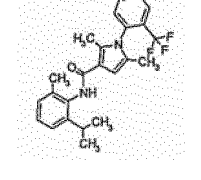
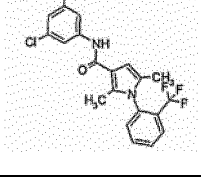
57		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
58		N-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
59		N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
60		2,5-dimetil-N-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
61		N-(3-cloro-4-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
62		N-(3,4-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
63		2,5-dimetil-N-[2-(metiltio)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
64		N-(2,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
65		2,5-dimetil-N-(4-propilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

66		N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
67		N-(2,3-difluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
68		N-[2,5-bis(metiloksi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
69		N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
70		N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
71		N-{4-[(difluorometil)oksi]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
72		N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
73		N-(2-etil-6-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
74		N-[3-(etiloksi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

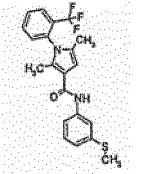
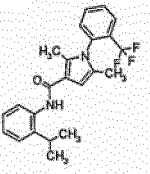
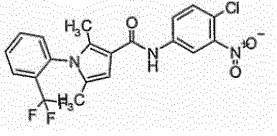
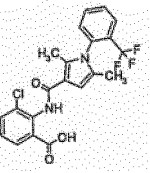
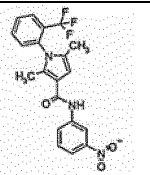
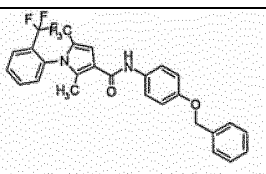
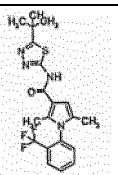
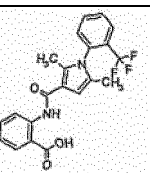
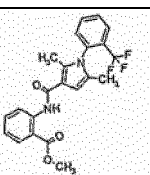
75		N-(3-bromofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
76		N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
77		N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
78		N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
79		N-(2-etilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
80		N-(2,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
81		N-(2,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
82		N-(3-etilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
83		N-(3-cloro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

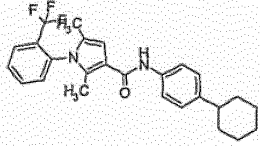
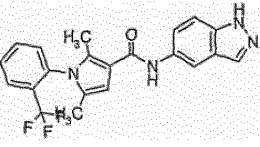
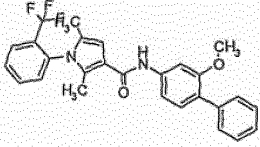
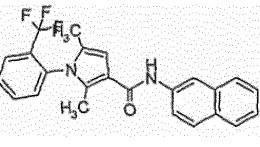
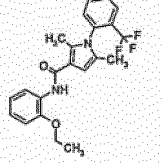
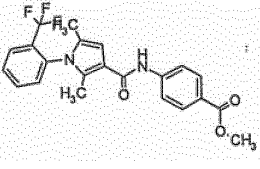
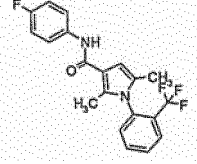
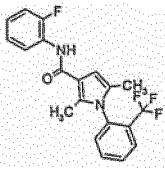
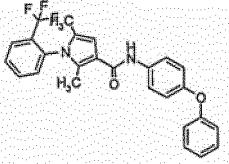
84		N-(4-etilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
85		N-(3-bromo-4-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
86		N-(5-bromo-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
87		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
88		N-(4-cloronaftalen-1-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
89		2,5-dimetil-N-[3-(fenilcarbonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
90		2,5-dimetil-N-[3-((fenilmetil)oxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
91		N-(2,6-dicloro-3-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
92		N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

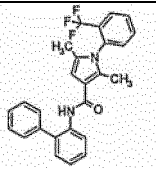
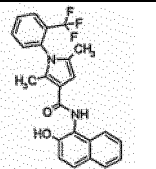
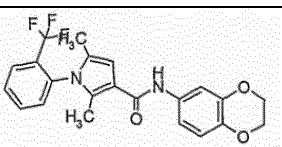
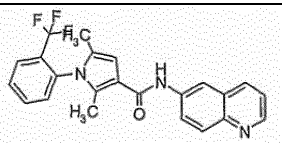
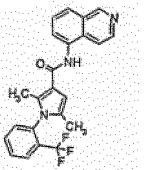
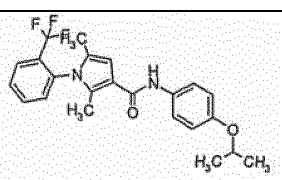
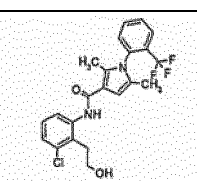
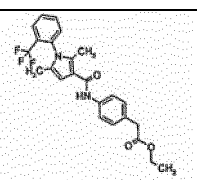
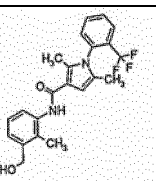
93		2,5-dimetil-N-[4-(fenilcarbonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
94		N-9H-fluoren-2-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
95		N-(2-cloropiridin-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
96		N-(2,6-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
97		2,5-dimetil-N-[2-(feniloxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
98		N-(4-bromo-3-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
99		2,5-dimetil-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
100		N-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
101		2,5-dimetil-N-[2-(1-metilpropil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

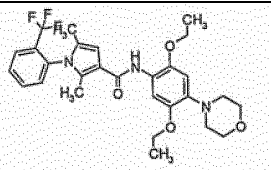
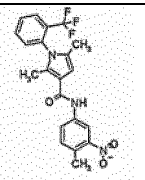
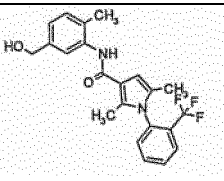
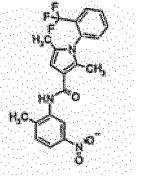
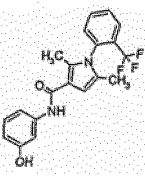
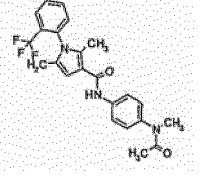
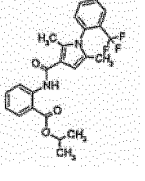
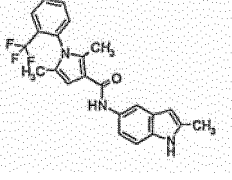
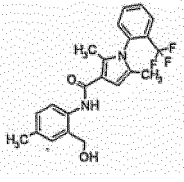
102		2,5-dimetil-N-[5-metil-2-(metiloksi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
103		2,5-dimetil-N-(2,4,6-triclorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
104		N-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
105		N-(3,5-difluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
106		N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
107		N-(2-cloro-5-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
108		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
109		2,5-dimetil-N-[2-metil-6-(1-metiletil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
110		N-(3,5-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

111		2,5-dimetil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
112		N-(2-bromofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
113		2,5-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
114		N-[4-cloro-5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
115		N-(2,4-difluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
116		2,5-dimetil-N-(2,4,5-triclorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
117		2,5-dimetil-N-[2-(fenilcarbonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
118		N-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
119		N-(2-cloro-6-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

120		2,5-dimetil-N-[3-(metiltio)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
121		2,5-dimetil-N-[2-(1-metiletil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
122		N-(4-cloro-3-nitrofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
123		ácido 3-cloro-2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoico
124		2,5-dimetil-N-(3-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
125		2,5-dimetil-N-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
126		N-[5-(1,1-dimetiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
127		ácido 2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoico
128		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de metilo

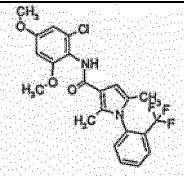
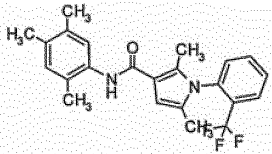
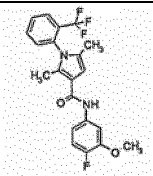
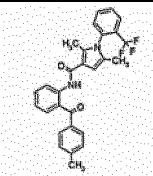
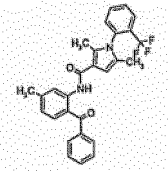
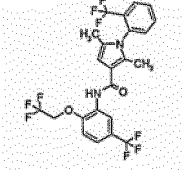
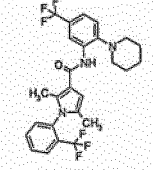
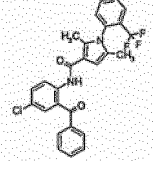
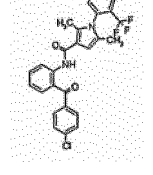
129		N-(4-ciclohexilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
130		N-1H-indazol-5-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
131		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)bifenil-4-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
132		2,5-dimetil-N-naftalen-2-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
133		N-[2-(etiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
134		4-([(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]benzoato de metilo
135		N-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
136		N-(2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
137		2,5-dimetil-N-[4-(feniloxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

138		N-bifenil-2-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
139		N-(2-hidroxinaftalen-1-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
140		N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
141		2,5-dimetil-N-quinolin-6-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
142		N-isoquinolin-5-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
143		2,5-dimetil-N-{4-[(1-metiletil)oxil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
144		N-[3-cloro-2-(2-hidroxietyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
145		{4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino}fenil}acetato de etilo
146		N-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

147		N-[2,5-bis(etiloxi)-4-morfolin-4-ilfenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
148		2,5-dimetil-N-(4-metil-3-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
149		N-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
150		2,5-dimetil-N-(2-metil-5-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
151		N-(3-hidroxifenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
152		N-{4-[acetil(metil)amino]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
153		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de 1-metiletilo
154		2,5-dimetil-N-(2-metil-1H-indol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
155		N-[2-(hidroximetil)-4-metilfenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

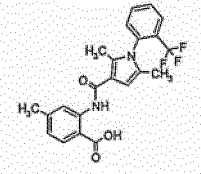
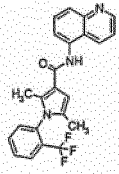
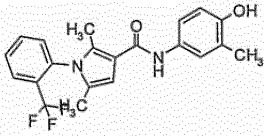
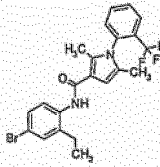
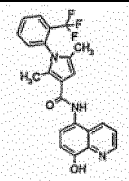
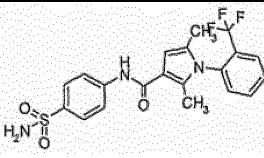
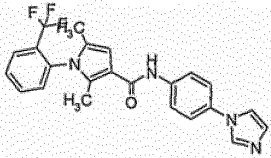
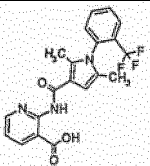
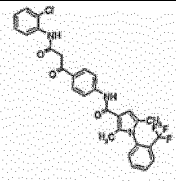
156		3,5-dicloro-4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de etilo
157		N-[2,5-dicloro-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
158		2,5-dimetil-N-{3-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
159		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de fenilo
160		N-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
161		N-(2-bromo-5-nitrofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
162		N-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
163		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
164		5-{4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]fenil}-2-metilfuran-3-carboxilato de etilo

165		N-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
166		N-[5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
167		2,5-dimetil-N-{2-[(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)tio]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
168		N-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}carbonil)-N-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}glicinato de etilo
169		N-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}carbonil)-N-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}glicinato de etilo
170		N-{3-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
171		N-(2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
172		2,5-dimetil-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
173		N-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

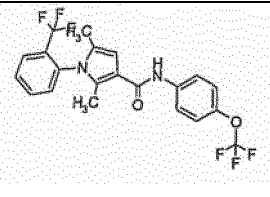
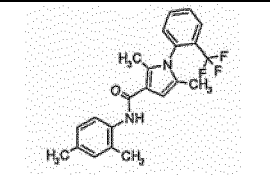
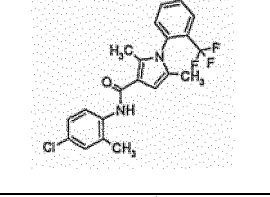
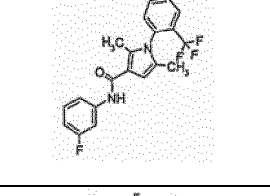
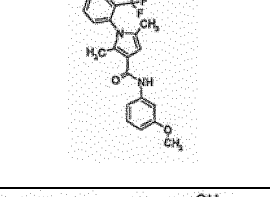
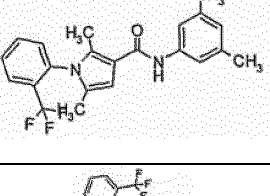
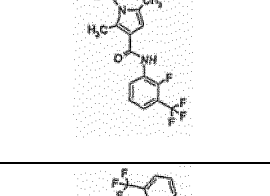
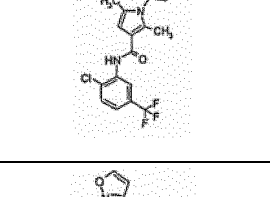
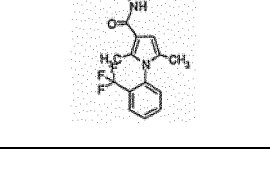
174		N-[2-cloro-4,6-bis(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
175		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
176		N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
177		2,5-dimetil-N-{2-[(4-metilfenil)carbonil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
178		2,5-dimetil-N-[5-metil-2-(fenilcarbonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
179		2,5-dimetil-N-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)ossi]-5-(trifluorometil)fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
180		2,5-dimetil-N-[2-piperidin-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
181		N-[4-cloro-2-(fenilcarbonil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
182		N-{2-[(4-clorofenil)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

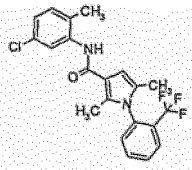
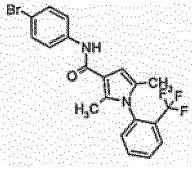
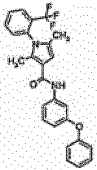
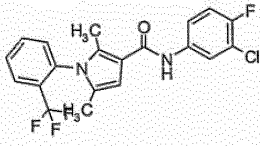
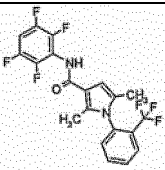
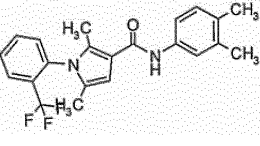
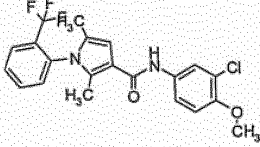
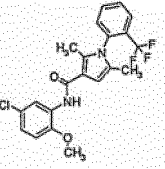
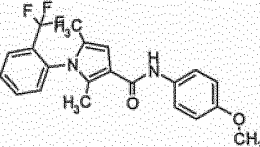
183		N-[5-ciclohexil-2-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
184		2,5-dimetil-N-[2-[[2-(metiloxi)fenil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
185		2,5-dimetil-N-[2-[[4-(metiloxi)fenil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
186		N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
187		N-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
188		N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
189		2,5-dimetil-N-[4-(metiloxi)bifenil-3-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
190		2,5-dimetil-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
191		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

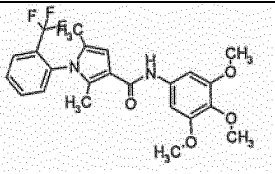
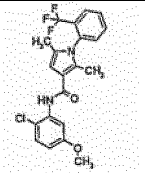
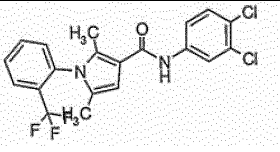
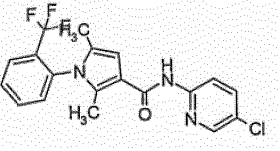
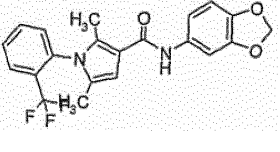
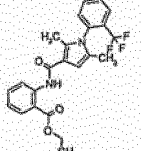
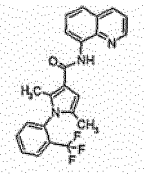
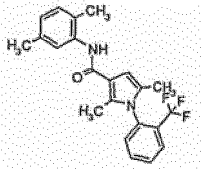
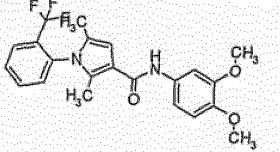
192		2,5-dimetil-N,1-bis[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
193		2,5-dimetil-N-[2-metil-5-(metilossi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
194		2,5-dimetil-N-[4-(1-metilpropil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
195		N-(3-cloro-2,6-dietilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
196		N-(2-clorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
197		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
198		2,5-dimetil-N-[4-(1-metiletil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
199		N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
200		2,5-dimetil-N-(2-propilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

201		ácido 2-([(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]-4-metilbenzoico
202		2,5-dimetil-N-quinolin-5-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
203		N-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
204		N-(4-bromo-2-etilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
205		N-(8-hidroxiquinolin-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
206		N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
207		N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
208		ácido 2-([(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]piridin-3-carboxílico
209		N-(4-{3-[(2-clorofenil)amino]-3-oxopropanoil}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

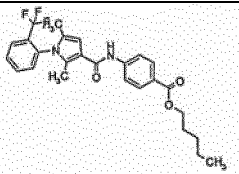
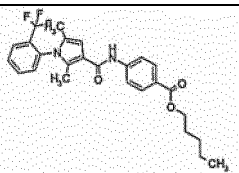
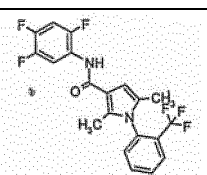
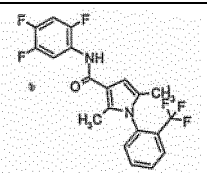
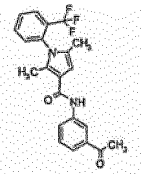
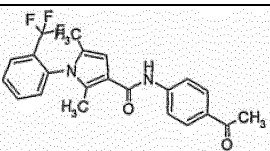
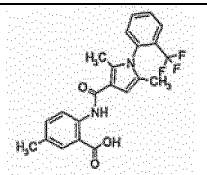
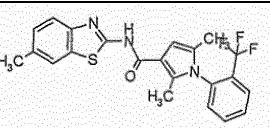
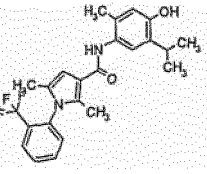
210		2,5-dimetil-N-[3-(3-metil-2-oxoimidazolin-1-il)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
211		2,5-dimetil-N-{4-[(pirimidin-2-ilamino)sulfonil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
212		N-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
213		ácido 5-cloro-4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-2-(metiloxi)benzoico
214		2,5-dimetil-N-{4-[(E)-2-piridin-2-iletetil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
215		2,5-dimetil-N-{4-[(1,3-tiazol-2-ilamino)sulfonil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
216		2,5-dimetil-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
217		N-[4-(etiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
218		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

219		2,5-dimetil-N-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
220		N-(2,4-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
221		N-(4-cloro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
222		N-(3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
223		2,5-dimetil-N-[3-(metiloxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
224		N-(3,5-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
225		N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
226		N-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
227		N-isoxazol-3-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

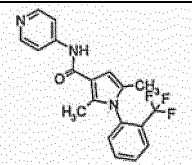
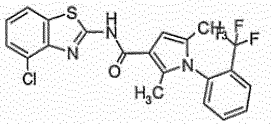
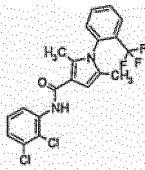
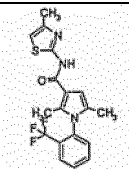
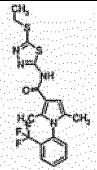
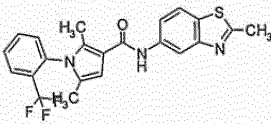
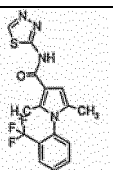
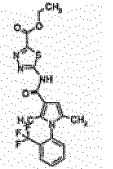
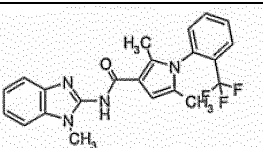
228		N-(5-cloro-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
229		N-(4-bromofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
230		2,5-dimetil-N-[3-(fenilossi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
231		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
232		2,5-dimetil-N-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
233		N-(3,4-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
234		N-[3-cloro-4-(metilossi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
235		N-[5-cloro-2-(metilossi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
236		2,5-dimetil-N-[4-(metilossi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

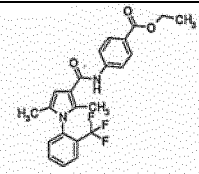
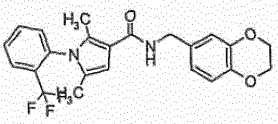
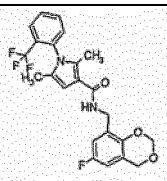
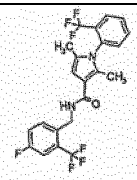
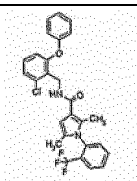
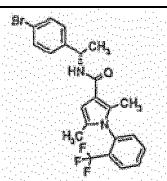
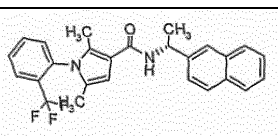
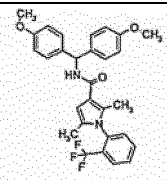
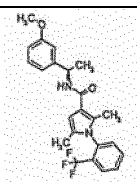
237		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
238		N-[2-cloro-5-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
239		N-(3,4-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
240		N-(5-cloropiridin-2-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
241		N-1,3-benzodioxol-5-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
242		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de etilo
243		2,5-dimetil-N-quinolin-8-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
244		N-(2,5-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
245		N-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

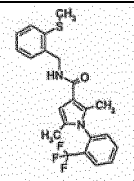
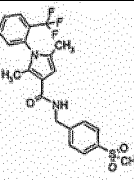
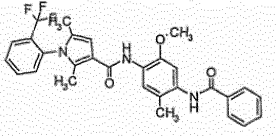
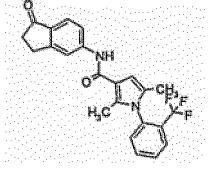
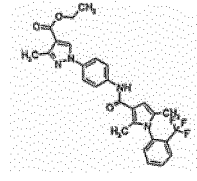
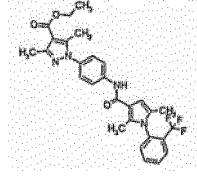
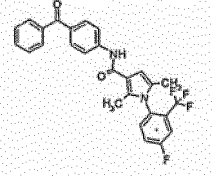
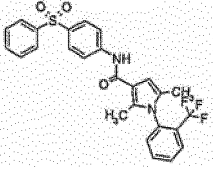
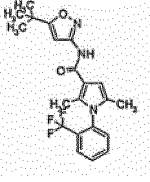
246		N-(4-bromo-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
247		2,5-dimetil-N-naftalen-1-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
248		N-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
249		N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
250		2,5-dimetil-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
251		ácido 2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-3-metilbenzoico
252		N-1H-indol-5-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
253		N-1H-indol-5-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
254		N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

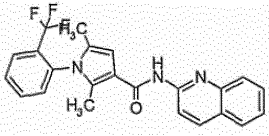
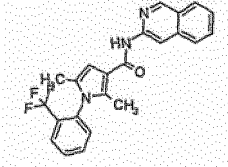
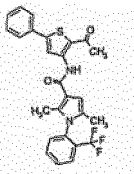
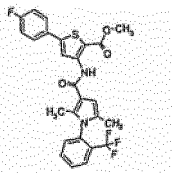
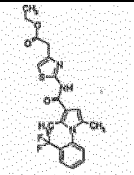
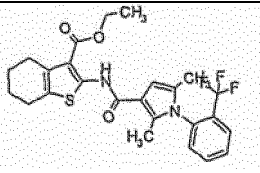
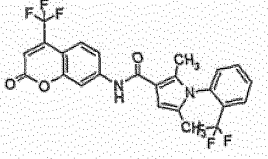
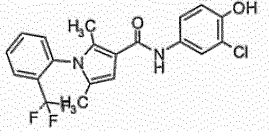
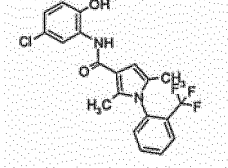
255		4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de pentilo
256		4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de pentilo
257		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,5-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
258		N-(4-bromo-2-clorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
259		N-(3-acetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
260		N-(4-acetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
261		ácido 2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-metilbenzoico
262		2,5-dimetil-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
263		N-[4-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

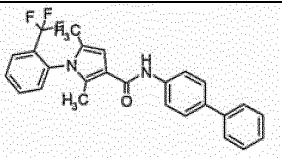
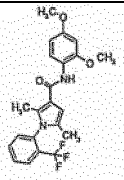
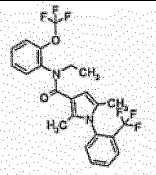
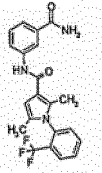
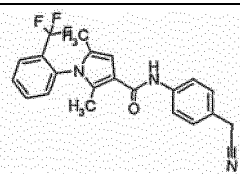
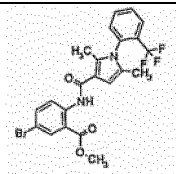
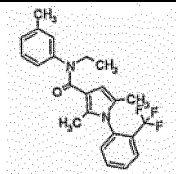
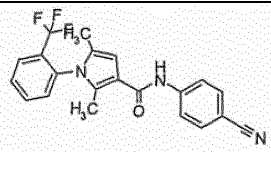
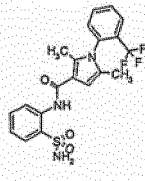
264		N-(2-acetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
265		N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
266		2,5-dimetil-N-(4-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
267		2,5-dimetil-N-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
268		N-(2,3-dimetilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
269		2,5-dimetil-N-[5-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
270		2,5-dimetil-N-(3-metilisotiazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
271		N-(6-acetil-1,3-benzodioxol-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
272		2,5-dimetil-N-1,3-tiazol-2-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

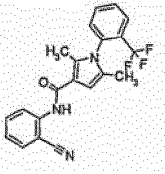
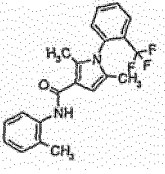
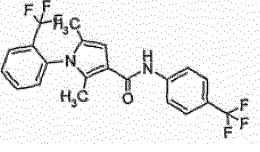
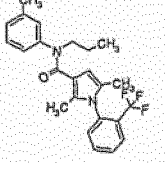
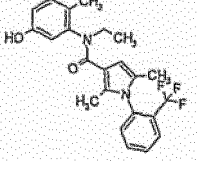
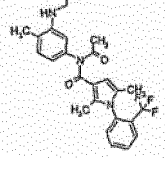
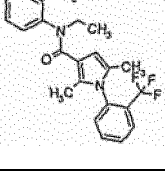
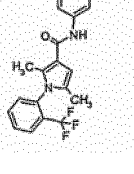
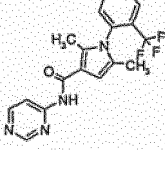
273		2,5-dimetil-N-piridin-4-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
274		N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
275		N-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
276		2,5-dimetil-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
277		N-[5-(etiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
278		2,5-dimetil-N-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
279		2,5-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
280		5-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo
281		2,5-dimetil-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

282		4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoato de etilo
283		N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
284		N-[(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
285		N-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
286		N-{[2-cloro-6-(feniloxi)fenil]metil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
287		N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
288		2,5-dimetil-N-[(1R)-1-naftalen-2-iletil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
289		N-{bis[4-(metiloxi)fenil]metil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
290		2,5-dimetil-N-[(1R)-1-[3-(metiloxi)fenil]etil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

291		2,5-dimetil-N-([2-(metiltio)fenil]etil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
292		2,5-dimetil-N-([4-(metilsulfonil)fenil]metil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
293		2,5-dimetil-N-[5-metil-2-(metiloxi)-4-[(fenilcarbonil)amino]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
294		2,5-dimetil-N-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
295		1-{4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]fenil}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
296		1-{4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]fenil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
297		1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(fenilcarbonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
298		2,5-dimetil-N-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
299		N-[5-(1,1-dimetiletil)isoxazol-3-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

300		2,5-dimetil-N-quinolin-2-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
301		N-isoquinolin-3-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
302		N-(2-acetil-5-fenil-3-tienil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
303		3-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo
304		{2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo
305		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
306		2,5-dimetil-N-[2-oxo-4-(trifluorometil)-2H-cromen-7-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
307		N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
308		N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

309		N-bifenil-4-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
310		N-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
311		N-etil-2,5-dimetil-N-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
312		N-[3-(aminocarbonil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
313		N-[4-(cianometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
314		5-bromo-2-[[[2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]benzoato de metilo
315		N-etil-2,5-dimetil-N-(3-metilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
316		N-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
317		N-[2-(aminosulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

318		N-(2-cianofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
319		2,5-dimetil-N-(2-metilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
320		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
321		2,5-dimetil-N-(3-metilfenil)-N-propil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
322		N-etil-N-(5-hidroxi-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
323		N-acetil-N-[3-(etilamino)-4-metilfenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
324		N-etil-2,5-dimetil-N-(2-metilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
325		N-(2-cloropiridin-4-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
326		2,5-dimetil-N-pirimidin-4-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

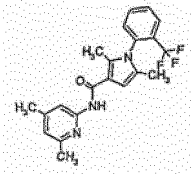
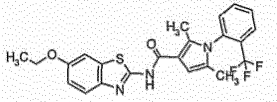
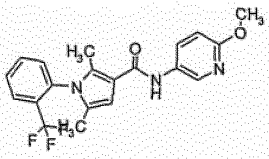
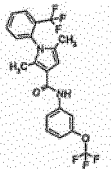
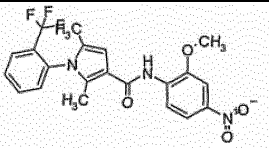
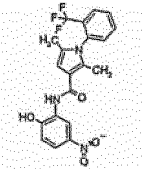
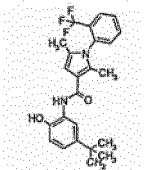
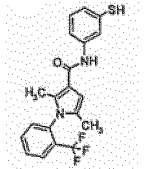
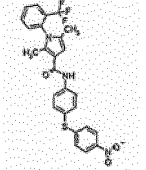
327		N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
328		N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
329		3-([(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo
330		2,5-dimetil-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
331		N-(3-cloro-4-cianofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
332		N-1H-indazol-6-il-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
333		N-[1-(2-clorofenil)etil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
334		2,5-dimetil-N-({4-[(4-metilfenil)oxi]fenil}metil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
335		N-({2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}carbonil)-L-tirosinato de 1,1-dimetiletilo

336		N-(2,2-difenilpropil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
337		N-{2-[3-(etiloxi)-4-(metiloxi)fenil]etil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
338		N-[(4'-fluorobifenil-2-il)metil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
339		N-[4-(9H-carbazol-9-il)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
340		N-{4-[(acetilamino)sulfonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
341		N-(4-[(aminocarbonil)amino]sulfonil)fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
342		2,5-dimetil-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
343		N-[4-(aminocarbonil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
344		N-(2-mercapto-1,3-benzotiazol-6-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
345		N-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

346		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)piridin-3-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
347		N-(6-etilpiridin-2-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
348		N-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
349		N-(2-ciano-5-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
350		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
351		N-(4'-fluorobifenil-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
352		N-(3'-fluorobifenil-4-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
353		N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
354		N-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

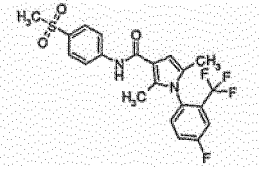
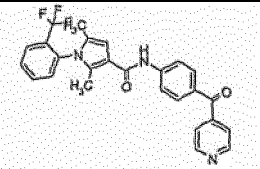
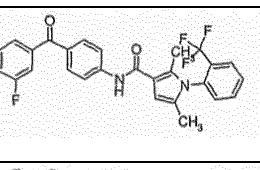
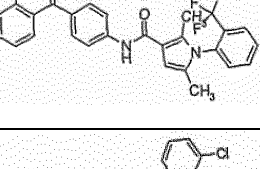
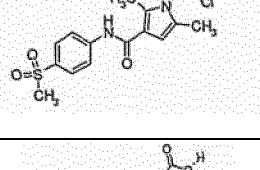
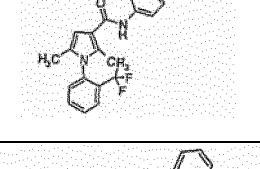
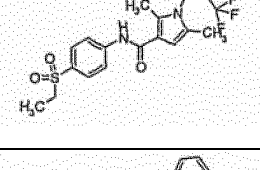
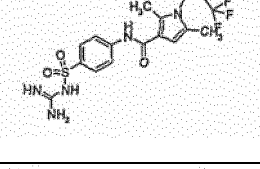
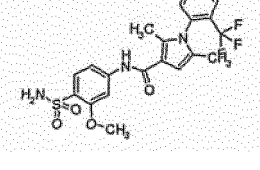
355		N-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
356		2,5-dimetil-N-[3-(fenilmetil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
357		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonilamino]-5-metil-4-feniltiofeno-3-carboxilato de etilo
358		N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
359		2,5-dimetil-N-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
360		2,5-dimetil-N-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
361		N-{4-[(4-clorofenil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
362		N-(4-bromo-5-metilisoxazol-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
363		N-(6-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi}piridin-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

364		3-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo
365		2-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-4-furan-2-iltiofeno-3-carboxilato de etilo
366		N-(4-butil-2-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
367		N-(4-cloro-3-metilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
368		N-(4-bromo-3-clorofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
369		2,5-dimetil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
370		2,5-dimetil-N-[6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
371		N-(6-cloropiridin-3-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
372		2,5-dimetil-N-quinolin-3-il-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

373		N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
374		N-[6-(etiloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
375		2,5-dimetil-N-[6-(metiloxi)piridin-3-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
376		2,5-dimetil-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
377		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
378		N-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
379		N-[5-(1,1-dimetilfenil)-2-hidroxifenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
380		N-(3-mercaptofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
381		2,5-dimetil-N-{4-[(4-nitrofenil)tio]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

382		2,5-dimetil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
383		2,5-dimetil-N-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
384		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
385		2,5-dimetil-N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
386		N-(3,4-dicianofenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
387		2,5-dimetil-N-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
388		2,5-dimetil-N-[2-(metiloxi)-5-(1-metil-1-feniletil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
389		N-[4-(aminosulfonil)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
390		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

391		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida
392		N-(4-butanoilfenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
393		2,5-dimetil-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
394		N-[3-(aminosulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
395		2,5-dimetil-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
396		4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-2-(metiloxi)benzoato de metilo
397		2,5-dimetil-N-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
398		N-{4-[(4-fluorofenil)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
399		2,5-dimetil-N-[4-(feniltio)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
400		N-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

401		1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
402		2,5-dimetil-N-[4-(piridin-4-ilcarbonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
403		N-{4-[(3-fluorofenil)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
404		N-{4-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
405		1-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
406		ácido 4-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]benzoico
407		N-[4-(etilsulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
408		N-[4-({[amino(imino)metil]amino}sulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
409		N-[4-(aminosulfonyl)-3-(metiloxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

410		N-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
411		N-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metilfenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
412		N-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-(trifluorometil)fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
413		N-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-etilfenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
414		1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
415		N-[5-(aminosulfonyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
416		N-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-(metiloxi)fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
417		2,5-dimetil-N-{4-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
418		N-{4-[ciano(fenil)metil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

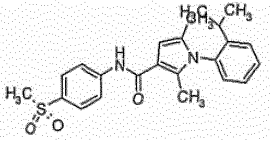
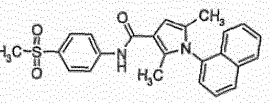
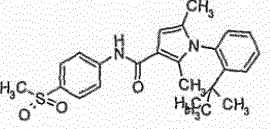
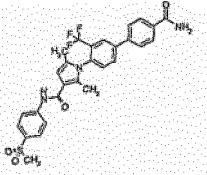
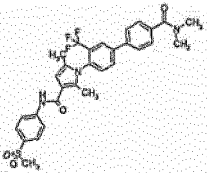
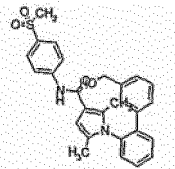
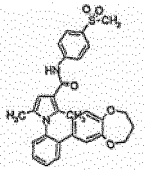
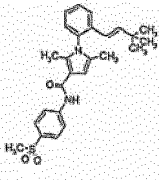
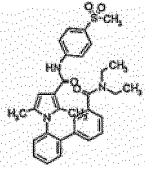
419		N,2,5-trimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
420		N-[3-(acetilamino)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
421		2,5-dimetil-N-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
422		2,5-dimetil-N-[4-(piperidin-1-ilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
423		4-(1,1-difluoropropil)-1-[(2-fluorofenil)metil]-6-[5-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-2-tienil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo
424		N-[4-[(etilamino)sulfonyl]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
425		N-[4-[(dietilamino)sulfonyl]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
426		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[4-[(E)-2-feniletetil]-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
427		5-[[1-(2'-clorobifenil-2-il)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]metilidene]-2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de 1-metiletilo
428		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
429		1-(2-bromofenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

430		N-{3-cloro-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
431		N-{3-(dimetilamino)-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
432		N-{5-[(dimetilamino)sulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
433		2,5-dimetil-N-{4-(metilsulfonil)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
434		2,5-dimetil-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
435		N-{5-[(dimetilamino)sulfonil]-2-tienil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
436		1-[3'-hidroxi-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
437		1-[4'-butil-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
438		1-[4'-etil-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

439		1-[2',6'-difluoro-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
440		2,5-dimetil-1-[5'-metil-2'-(metiloxi)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
441		1-[2'-(etiloxi)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
442		1-[4'-(acetilamino)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
443		2,5-dimetil-1-[2'-(1-metiletil)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
444		1-[3'-amino-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
445		1-[4-(1-benzotien-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
446		ácido 4'-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonyl)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]-3'-(trifluorometil)bifenil-3-carboxílico
447		1-[2'-fluoro-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

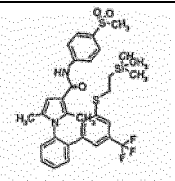
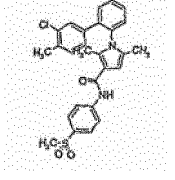
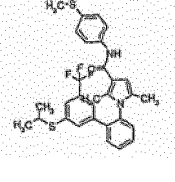
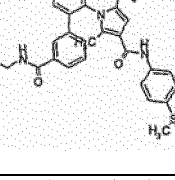
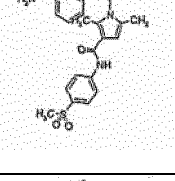
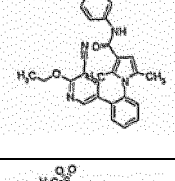
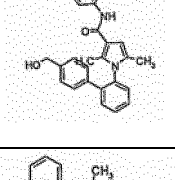
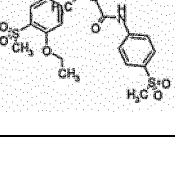
448		1-[3'-fluoro-4'-(metiloxi)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
449		1-[2'-fluoro-6'-(metiloxi)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
450		1-[4-(5-ciano-2-tienil)-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
451		2,5-dimetil-1-[4'-[(metilamino)carbonil]-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
452		1-[3',4'-dimetil-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
453		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-naftalen-2-il-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
454		1-[4'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
455		1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
456		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-quinolin-8-il-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

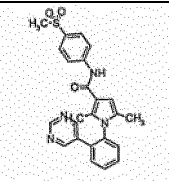
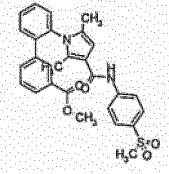
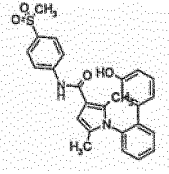
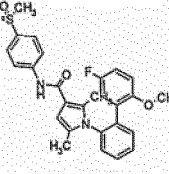
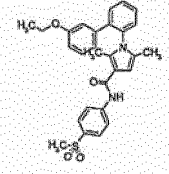
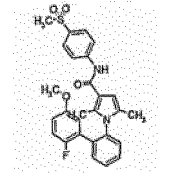
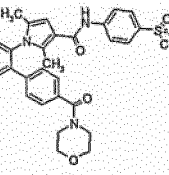
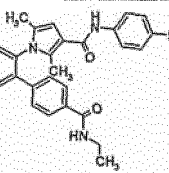
457		2,5-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
458		2,5-dimetil-1-[2'-metil-4'-(metiloxi)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
459		1-(3'-clorobifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
460		1-(2'-clorofenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
461		2,5-dimetil-N-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
462		1-(2',3'-diclorobifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
463		1-(4'-clorobifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
464		1-(2',5'-diclorobifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
465		1-(2-bromofenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
466		1-(2,3-diclorofenil)-N-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

467		2,5-dimetil-1-[2-(1-metiletil)fenil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
468		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxamida
469		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
470		1-[4'-(aminocarbonyl)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
471		1-{4'-[(dimetilamino)carbonil]-3-(trifluorometil)bifenil-4-il}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
472		1-[3'-(hidroximetil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
473		1-[2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
474		1-{2-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]fenil}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
475		1-{3'-[(dietilamino)carbonil]bifenil-2-il}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

476		1-[2-(5-formil-2-tienil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
477		2,5-dimetil-1-[4'-(metiloxi)bifenil-2-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
478		1-[4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
479		1-[3'-(acetilamino)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
480		1-[3'-(1,1-dimetiletil)-5'-(metiltio)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
481		2,5-dimetil-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-2-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
482		1-[4'-(acetilamino)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
483		1-(4'-cianobifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
484		2'-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-4-carboxilato de metilo

485		1-[3'-(etilsulfonyl)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
486		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[3'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
487		1-[3'-etil-5'-(metiltio)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
488		1-[4'-(etiloxi)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
489		2,5-dimetil-1-[3'-(metiloxi)bifenil-2-il]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
490		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(3-tienil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
491		1-(4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
492		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[3'-(propiltio)-5'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

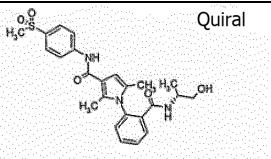
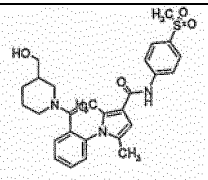
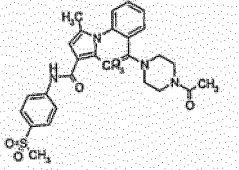
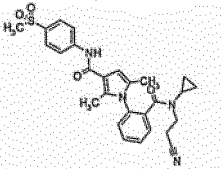
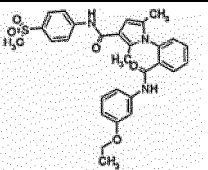
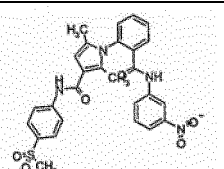
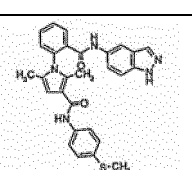
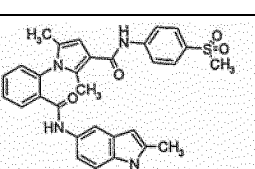
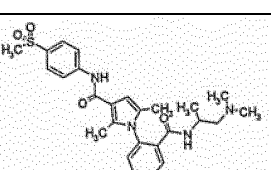
493		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[3'-(trifluorometil)-5'-{2-(trimetilsilil)etil}tio]bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
494		1-(3'-cloro-4'-metilbifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
495		2,5-dimetil-1-{3'[(1-metiletil)tio]-5'-(trifluorometil)bifenil-2-il}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
496		1-{3'-[(etilamino)carbonil]bifenil-2-il}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
497		1-[3'-(aminocarbonil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
498		1-{2-[5-ciano-6-(etiloxi)piridin-3-il]fenil}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
499		1-[4'-(hidroximetil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
500		1-[4'-(etiloxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

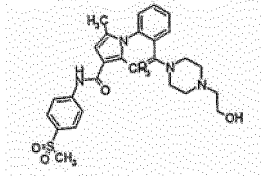
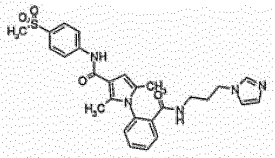
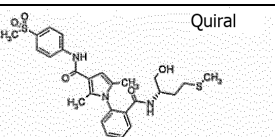
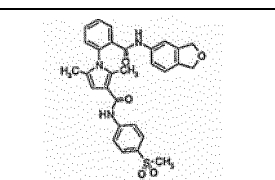
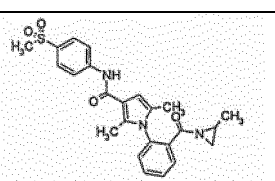
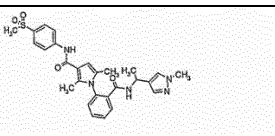
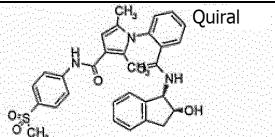
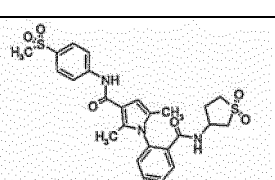
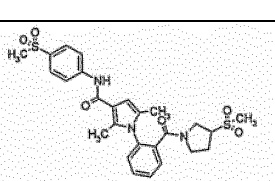
501		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirimidin-5-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
502		2'-[2,5-dimetil-4-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-carboxilato de metilo
503		1-(3'-hidroxibifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
504		1-[5'-fluoro-2'-(metiloxi)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
505		1-[3'-(etiloxi)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
506		1-[2'-fluoro-5'-(metiloxi)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
507		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
508		1-[4'-[(etilamino)carbonil]bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

509		1-(2'-acetilbifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
510		2,5-dimetil-1-{4'-[(metilsulfonil)amino]bifenil-2-il}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
511		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4'-(piperidin-1-ilcarbonil)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
512		1-{4'-[(dimetilamino)carbonil]bifenil-2-il}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
513		1-(3'-acetilbifenil-2-il)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
514		2,5-dimetil-1-[2-(5-metilfuran-2-il)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
515		2'-[2,5-dimetil-3-({4-(metilsulfonil)fenil}amino)carbonil]-1H-pirrol-1-il]bifenil-4-carboxilato de etilo
516		1-[3',4'-bis(metiloxi)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
517		1-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

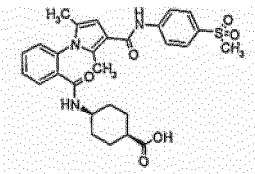
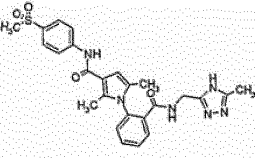
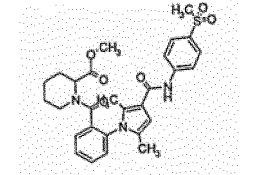
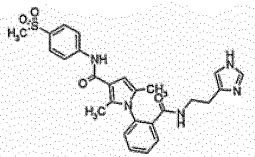
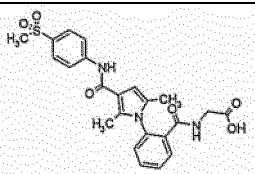
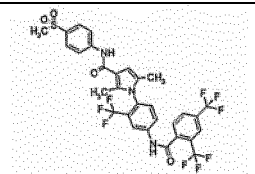
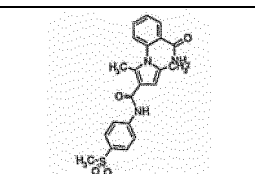
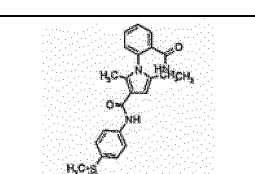
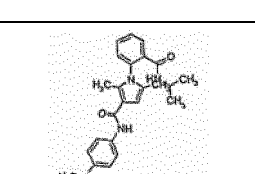
518		1-[2'-(acetilamino)bifenil-2-il]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
519		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
520		N-{4-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
521		1-[4-(1H-indol-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
522		ácido 2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]benzoico
523		2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]benzoato de metilo
524		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[3'-(metiltio)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
525		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[3'-(metiltio)bifenil-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
526		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

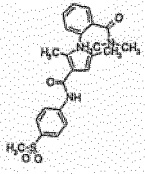
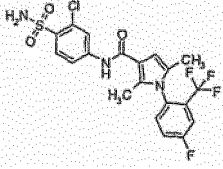
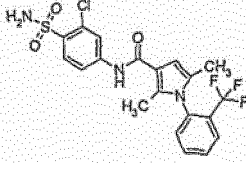
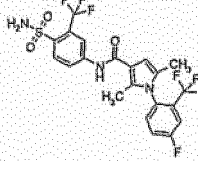
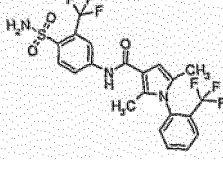
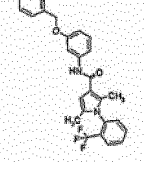
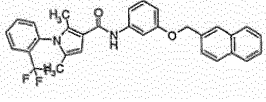
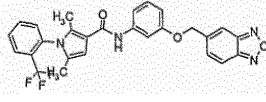
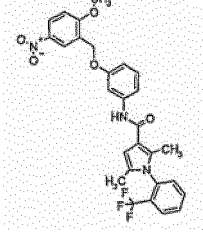
527		3,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida
528		N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
529		N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
530		5-(4-fluorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
531		N-(3-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
532		N-(3-[[4-(acetilamino)fenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
533		N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
534		5-(4-fluorofenil)-N,N,2-trimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
535		N-[4-(aminosulfonyl)-3-(metiloxi)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

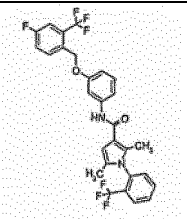
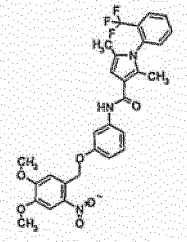
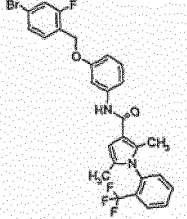
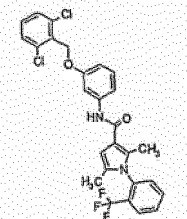
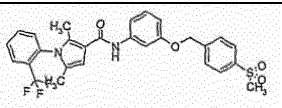
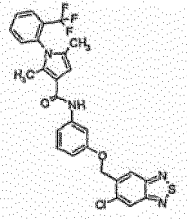
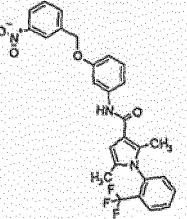
536	 Quiral	1-[2-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
537		1-(2-{[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
538		1-{2-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
539		1-(2-{[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]carbonil}fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
540		1-[2-({[3-(etiloxi)fenil]amino}carbonil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
541		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-{[(3-nitrofenil)amino]carbonil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
542		1-{2-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
543		2,5-dimetil-1-(2-{[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]carbonil}fenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
544		1-[2-({[2-(dietilamino)-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

545		1-(2-([4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]carbonil)fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
546		1-[2-([3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)carbonil]fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
547		1-[2-([[(1S)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino)carbonil]fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
548		1-[2-([1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ilamino)carbonil]fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
549		2,5-dimetil-1-[2-([2-([2-(2-metilaziridin-1-il)carbonil]fenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
550		2,5-dimetil-1-[2-([1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]amino)carbonil]fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
551		1-[2-([[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)carbonil]fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
552		1-(2-([1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]amino)carbonil]fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
553		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-([3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

554		1-(2-((3-hidroxi-4-metilfenil)amino)carbonyl)fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
555		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-{2-[(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonyl]fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida
556		1-(2-((4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino)carbonyl)fenil)-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
557		N-({2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonyl)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonyl)-D-serinato de metilo
558		2,5-dimetil-1-[2-({metil[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]amino}carbonyl)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
559		N-({2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonyl)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonyl)-beta-alaninato de etilo
560		1-[2-({[2-(etiltio)etil]amino}carbonyl)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
561		N~2~-({2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonyl)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonyl)-L-leucinamida
562		1-[2-({[4-(aminocarbonyl)fenil]amino}carbonyl)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

563		ácido cis-4-[(2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonil)amino]ciclohexanocarboxílico
564		2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-({[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino}carbonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
565		1-({[2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonil]piperidin-2-carboxilato de metilo
566		1-[2-({[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}carbonil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
567		N-({[2-[2,5-dimetil-3-({[4-(metilsulfonil)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-1-il]fenil}carbonil]glicina
568		1-[4-({[2,4-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
569		1-[2-(aminocarbonil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
570		2,5-dimetil-1-[2-[(metilamino)carbonil]fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
571		2,5-dimetil-1-[2-({[1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

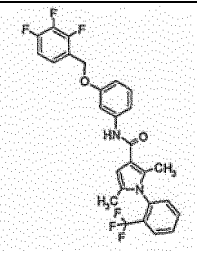
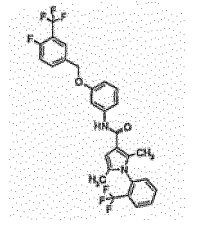
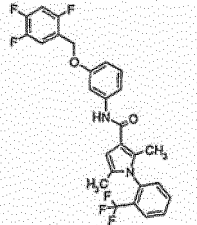
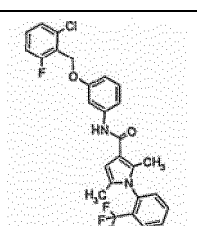
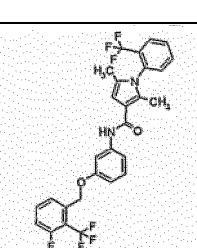
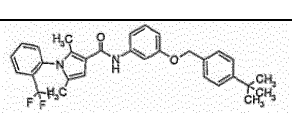
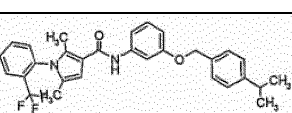
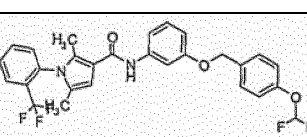
572		1-{2-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
573		N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
574		N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
575		N-[4-(aminosulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
576		N-[4-(aminosulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
577		N-(3-[(4-bromofenil)metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
578		2,5-dimetil-N-{3-[(naftalen-2-ilmetil)oxi]fenil}-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
579		N-{3-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
580		2,5-dimetil-N-[3-[(2-(metiloxi)-5-nitrofenil)metil]oxi]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

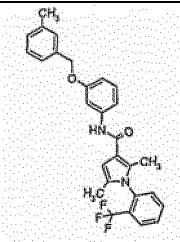
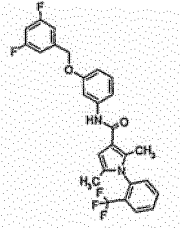
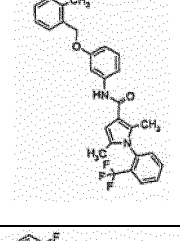
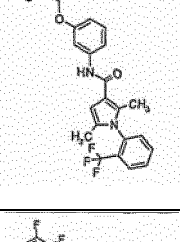
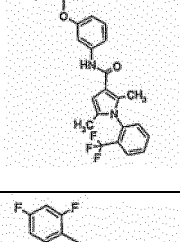
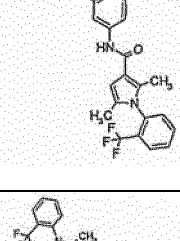
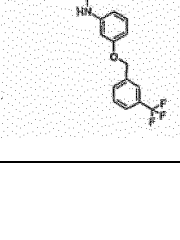
581		N-[3-({[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}oksi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
582		N-[3-({[4,5-bis(metiloksi)-2-nitrofenil]metil}oksi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
583		N-(3-{{[4-bromo-2-fluorofenil]metil}oksi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
584		N-(3-{{[2,6-diclorofenil]metil}oksi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
585		2,5-dimetil-N-[3-({[4-(metilsulfonil)fenil]metil}oksi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
586		N-(3-{{[6-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il]metil}oksi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
587		2,5-dimetil-N-[3-{{[3-nitrofenil]metil}oksi}fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

588		N-{3-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)methyl]oxy}fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
589		2,5-dimetil-N-(3-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]oxi}fenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
590		3-[(3-[(2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]fenil}oxi)metil]benzoato de metilo
591		2,5-dimetil-N-(3-[(4-metilfenil)metil]oxi}fenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
592		N-(3-[(3-bromofenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
593		N-(3-[(3,5-dimetilfenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
594		N-(3-[(2,6-difluorofenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

595		N-(3-[[4-clorofenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
596		N-(3-[[2-cloro-4-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
597		N-[3-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
598		N-(3-[[3-cloro-2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
599		N-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
600		N-(3-[[2-bromofenil]metil]oxi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
601		2,5-dimetil-N-(3-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilfenil]metil]oxi)fenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

602		N-[3-({[2-bromo-5-(metiloxi)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
603		N-[3-({[3,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
604		N-[3-({[1,3-benzotiazol-2-ilmetil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
605		2,5-dimetil-N-[3-({[5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il]metil}oxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
606		2,5-dimetil-N-[3-({[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}oxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
607		N-[3-({[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
608		N-[3-({[2-cloro-3,6-difluorofenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

609		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(3-[[2,3,4-trifluorofenil]metil]oksi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
610		N-[3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]oksi]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
611		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(3-[[2,4,5-trifluorofenil]metil]oksi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
612		N-(3-[[2-cloro-6-fluorofenil]metil]oksi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
613		N-[3-[[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]oksi]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
614		N-[3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]oksi]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
615		2,5-dimetil-N-[3-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]oksi]fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
616		N-[3-[[4-[(difluorometil)oksi]fenil]metil]oksi]fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

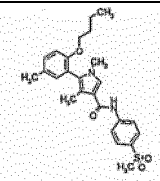
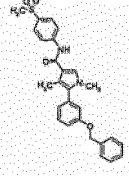
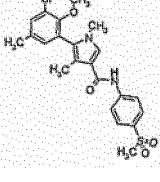
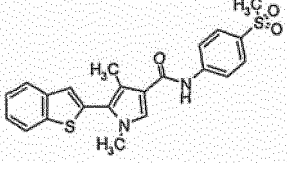
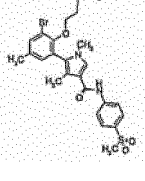
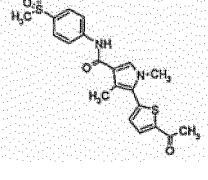
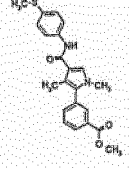
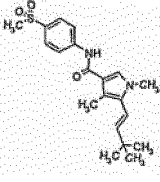
617		2,5-dimetil-N-(3-[[3-metilfenil]metil]oksi)fenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
618		N-(3-[[3,5-difluorofenil]metil]oksi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
619		2,5-dimetil-N-(3-[[2-metilfenil]metil]oksi)fenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
620		N-(3-[[2-fluorofenil]metil]oksi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
621		N-(3-[[2,3-difluorofenil]metil]oksi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
622		N-(3-[[2,4-difluorofenil]metil]oksi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
623		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[3-((3-(trifluorometil)fenil)metil]oksi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

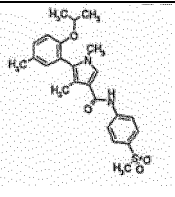
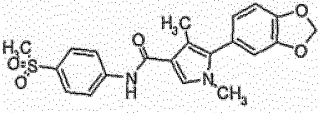
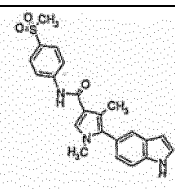
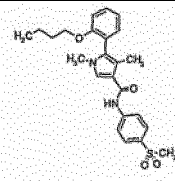
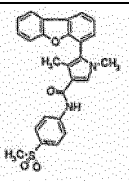
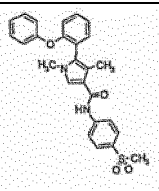
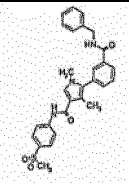
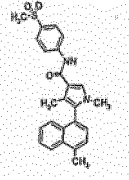
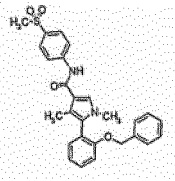
624		N-{3-[(2-{(difluorometil)oxi}fenil)metil]oxi}fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
625		N-[3-[(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil]oxi}fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
626		N-(3-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
627		N-(3-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
628		N-(3-[(2,5-difluorofenil)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
629		2,5-dimetil-N-[3-[(2-{(trifluorometil)oxi}fenil)metil]oxi}fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
630		N-{3-[(bifenil-2-ilmetil]oxi}fenil}-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
631		N-(3-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]oxi}fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
632		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(3-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]oxi}fenil)-1-H-pirrol-3-carboxamida

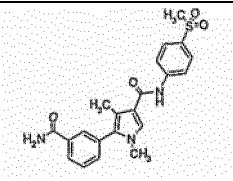
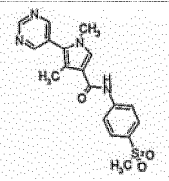
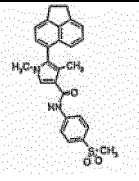
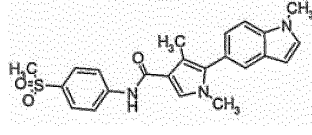
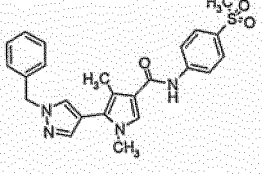
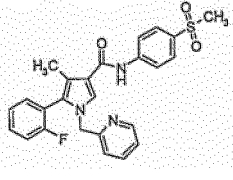
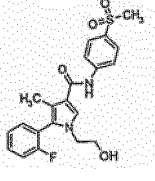
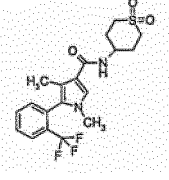
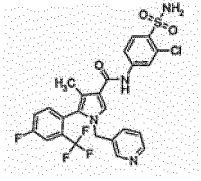
633		2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-N-[3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
634		4-({[3-({[2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino)fenil]oxi} metil]benzoato de metilo
635		N-[3-({[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
636		2,5-dimetil-N-[3-({[3-({[trifluorometil]oxi)fenil]metil}oxi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
637		N-[3-({[2-cloro-5-fluorofenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
638		N-[3-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
639		N-[3-({[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
640		N-[3-({[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
641		N-[3-({[2-clorofenil]metil}oxi)fenil]-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

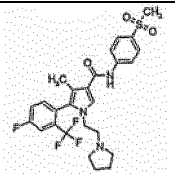
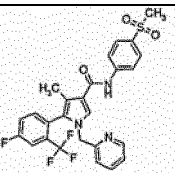
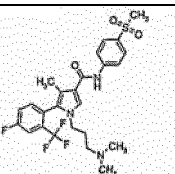
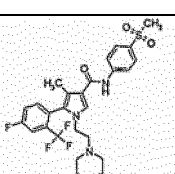
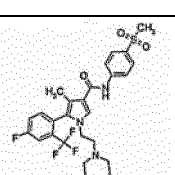
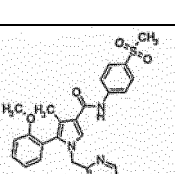
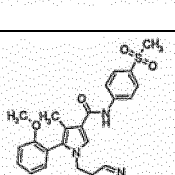
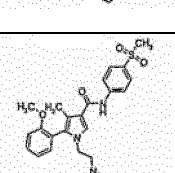
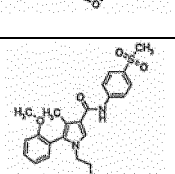
642		N-(3-((2,5-diclorofenil)metil)oksi)fenil)-2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
643		4-(((3-((2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il)carbonil)amino)fenil)oksi)metil]benzoato de etilo
644		2,5-dimetil-N-[3-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)oksi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
645		2,5-dimetil-N-[3-((3-(1H-pirrol-1-il)fenil)metil)oksi)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
646		5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
647		2,5-dimetil-N-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
648		1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
649		N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
650		1,5-bis(4-fluorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

651		5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
652		N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
653		N-[4-(aminosulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
654		N-[4-(aminosulfonil)-3-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
655		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxamida
656		N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxamida
657		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
658		1,4-dimetil-5-[2-[(1-metiletil)oxi]fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
659		5-[5-fluoro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

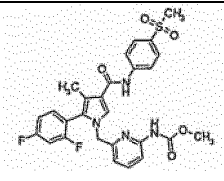
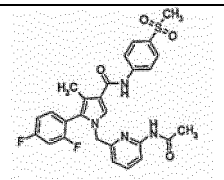
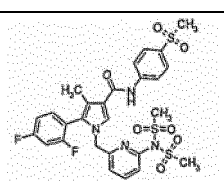
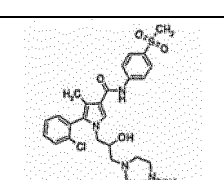
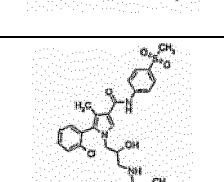
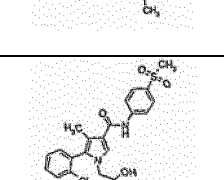
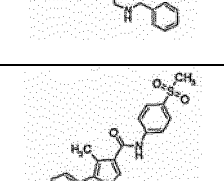
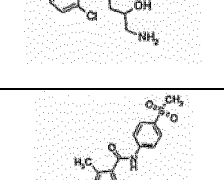
660		5-[2-(butiloxi)-5-metilfenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
661		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida
662		5-[3-bromo-5-metil-2-(metiloxi)fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
663		5-(1-benzotien-2-il)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
664		5-[3-bromo-2-(butiloxi)-5-metilfenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
665		5-(5-acetil-2-tienil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
666		3-[1,3-dimetil-4-({[4-(metilsulfonyl)fenil]amino}carbonil)-1H-pirrol-2-il]benzoato de metilo
667		5-[(1E)-3,3-dimetilbut-1-en-1-il]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

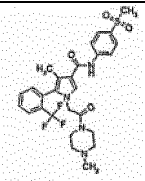
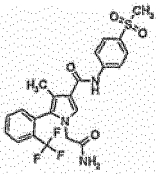
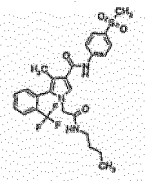
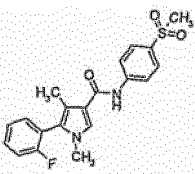
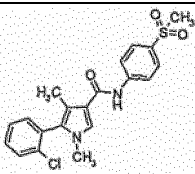
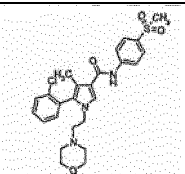
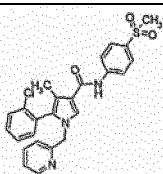
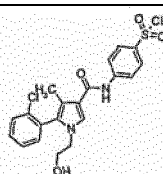
668		1,4-dimetil-5-{5-metil-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
669		5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
670		5-(1H-indol-5-il)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
671		5-[2-(butiloxi)fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
672		5-dibenzo[b,d]furan-4-il-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
673		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(feniloxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
674		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(3-[(fenilmetil)amino]carbonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida
675		1,4-dimetil-5-(4-metilnaftalen-1-il)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
676		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

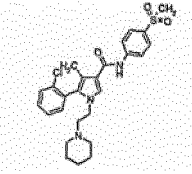
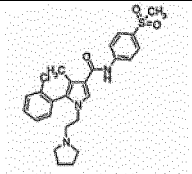
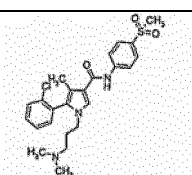
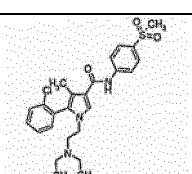
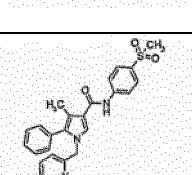
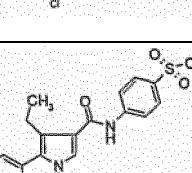
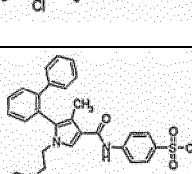
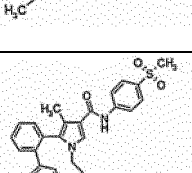
677		5-[3-(aminocarbonil)fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
678		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-pirimidin-5-il-1H-pirrol-3-carboxamida
679		5-(1,2-dihidroacenaftalen-5-il)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
680		1,4-dimetil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
681		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
682		5-(2-fluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
683		5-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
684		N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
685		N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

686		5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
687		5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
688		1-[3-(dimetilamino)propil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
689		5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
690		5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
691		4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
692		4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
693		4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
694		1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

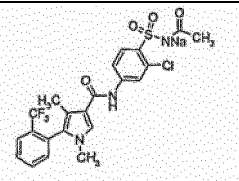
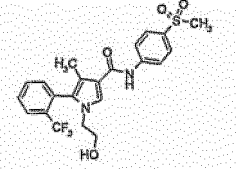
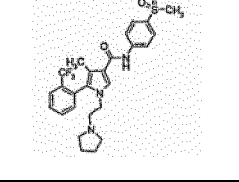
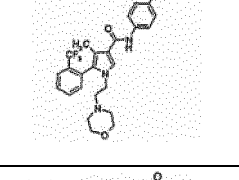
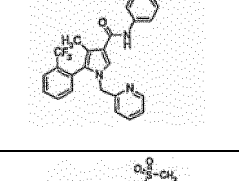
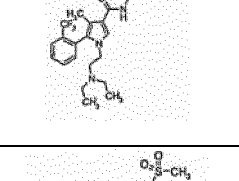
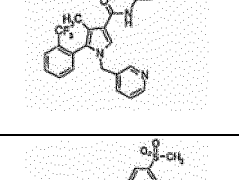
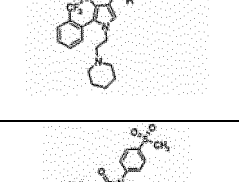
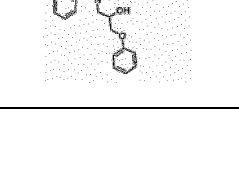
695		5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
696		1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
697		5-(2,4-difluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
698		1-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
699		5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
700		1-[2-(dietilamino)etil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
701		1-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
702		5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[(6-pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
703		5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

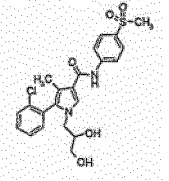
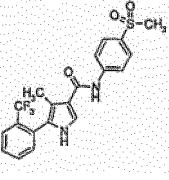
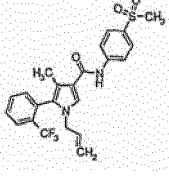
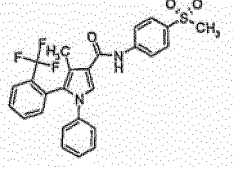
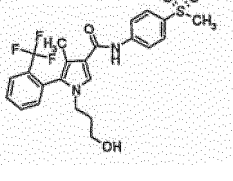
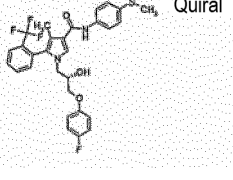
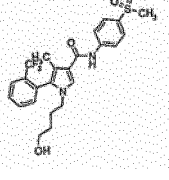
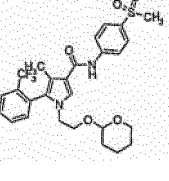
704		(6-([2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-([4-(metilsulfonyl)fenil]amino)carbonil]-1H-pirrol-1-il]metil}piridin-2-il)carbamato de metilo
705		1-([6-(acetilamino)piridin-2-il]metil}-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
706		1-([6-[bis(metilsulfonyl)amino]piridin-2-il]metil}-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
707		5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
708		5-(2-clorofenil)-1-{2-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]propil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
709		5-(2-clorofenil)-1-{2-hidroxi-3-[(fenilmetil)amino]propil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
710		1-(3-amino-2-hidroxi-2-propil)-5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
711		4-metil-1-{2-[(2-metilpropil)amino]-2-oxoetil}-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

712		4-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
713		1-(2-amino-2-oxoetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
714		1-[2-(butilamino)-2-oxoetil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
715		5-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
716		5-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
717		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
718		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
719		5-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

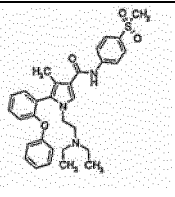
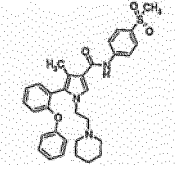
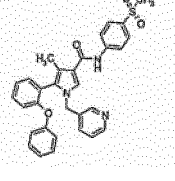
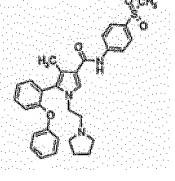
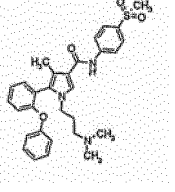
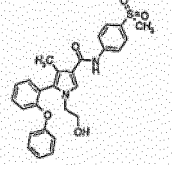
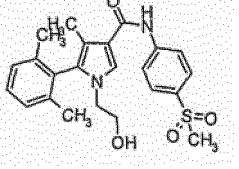
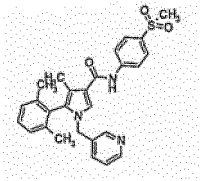
720		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
721		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
722		5-(2-clorofenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
723		5-(2-clorofenil)-1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
724		1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
725		5-(2-clorofenil)-4-etil-1-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
726		5-bifenil-2-il-1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
727		5-bifenil-2-il-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida

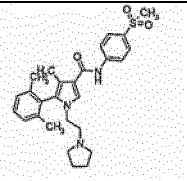
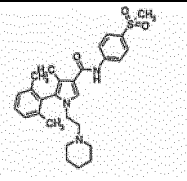
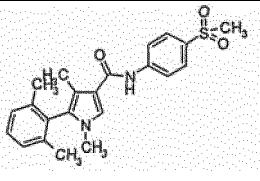
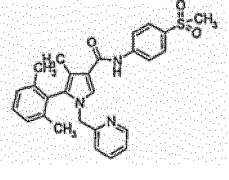
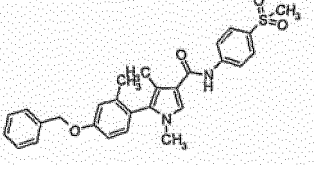
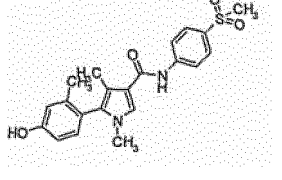
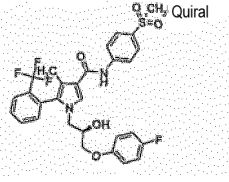
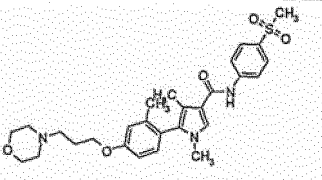
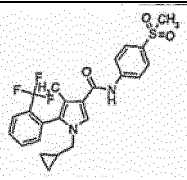
728		5-bifenil-2-il-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
729		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(pirimidin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
730		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
731		1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
732		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
733		1-[2-hidroxi-3-(metiloxi)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
734		1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
735		1-(furan-2-ilmetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
736		N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

737		(N-{4-[(acetilamino-kappaN)sulfonil]-3-clorofenil}-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamido)sodio
738		1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
739		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
740		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletel)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
741		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
742		1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
743		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
744		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletel)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
745		5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(feniloxi)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

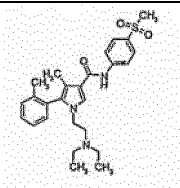
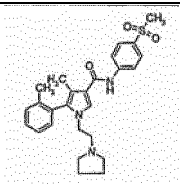
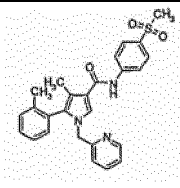
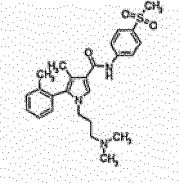
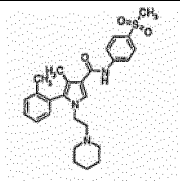
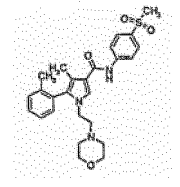
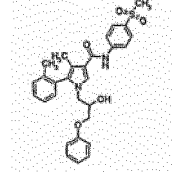
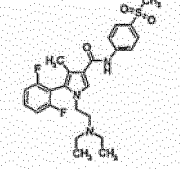
746		5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
747		4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
748		4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-prop-2-en-1-il-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
749		4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-fenil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
750		1-(3-hidroxiopropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
751		1-((2S)-3-[(4-fluorofenil)oxi]-2-hidroxiopropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
752		1-(4-hidroxiutil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
753		4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

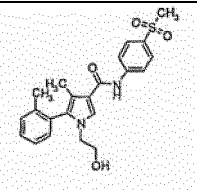
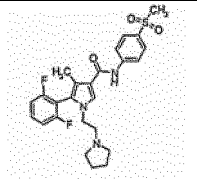
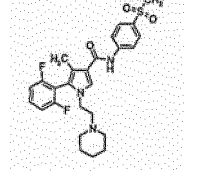
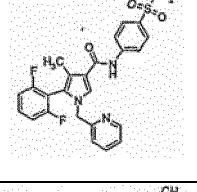
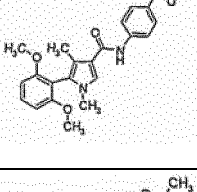
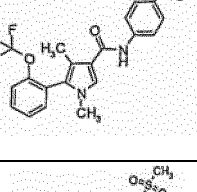
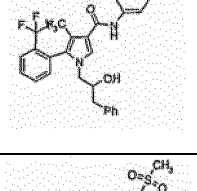
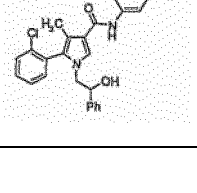
754		N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-(2-hidroxietyl)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
755		5-{4-fluoro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
756		1-[3-(dimetilamino)propil]-5-{4-fluoro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
757		5-{4-fluoro-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
758		5-(2-clorofenil)-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
759		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-prop-2-en-1-il-1H-pirrol-3-carboxamida
760		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
761		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
762		4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-[2-(feniloxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

763		1-[2-(diethylamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
764		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
765		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
766		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida
767		1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
768		1-(2-hidroxi)etil-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(fenilossi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
769		5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-hidroxi)etil-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
770		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

771		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-pirrol-3-carboxamida
772		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[(4-metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletel)-1H-pirrol-3-carboxamida
773		5-(2,6-dimetilfenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
774		5-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
775		1,4-dimetil-5-{2-metil-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
776		5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
777		1-{(2R)-3-[(4-fluorofenil)oxi]-2-hidroxiopropil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
778		1,4-dimetil-5-{2-metil-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
779		1-(ciclopropilmetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

780		4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-prop-2-in-1-il-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
781		5-(2-clorofenil)-1-[(2S)-3-[(4-fluorofenil)oxi]-2-hidroxiopropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
782		5-(2-clorofenil)-1-[(2R)-3-[(4-fluorofenil)oxi]-2-hidroxiopropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
783		5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
784		4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletel)-1H-pirrol-3-carboxamida
785		N,1,4-trimetil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
786		4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-pirrol-3-carboxamida
787		1,4-dimetil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

788		1-[2-(diethylamino)etil]-4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
789		4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
790		4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
791		1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
792		4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
793		4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
794		1-[2-hidroxi-3-(feniloksi)propil]-4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
795		1-[2-(diethylamino)etil]-5-(2,6-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

796		1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-5-(2-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
797		5-(2,6-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
798		5-(2,6-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piperidin-1-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
799		5-(2,6-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(2-piridin-2-ilet)-1H-pirrol-3-carboxamida
800		5-[2,6-bis(metiloxi)fenil]-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
801		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
802		1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
803		5-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-fenilet)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

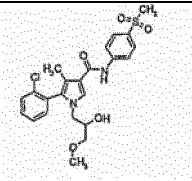
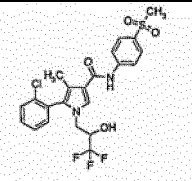
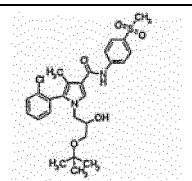
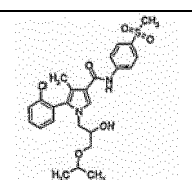
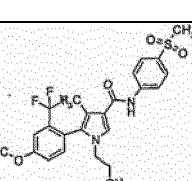
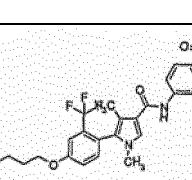
804		5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(metiloxi)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
805		5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-pirrol-3-carboxamida
806		5-(2-clorofenil)-1-{3-[(1,1-dimetiletil)oxi]-2-hidroxipropil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
807		5-(2-clorofenil)-1-{2-hidroxi-3-[(1-metiletil)oxi]propil}-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
808		1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[4-(metiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida
809		1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-{4-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-2-(trifluorometil)fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

Tabla II

Ejemplo	Cl ₅₀ RM	%control
[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
4-fenoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[4-(2,4-bis-trifluorometil-benzoilamino)-2-trifluorometil-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
(4-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
(4-guanidinosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	X	B
(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
(3-fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[2-(3-nitro-fenilcarbamoil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
(4-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	W	B
fenetil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	B
naftalen-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	B
(3-metoxi-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A
(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico	V	A
4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[2-((E)-3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico	V	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(4-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-propil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 (4-cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-benciloxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(2-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

éster metílico del ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-fenoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 (4-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

éster etílico del ácido (4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenil)-acético;

[4-(acetil-metil-amino)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

éster etílico del ácido 5-(4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenil)-2-metil-furan-3-carboxílico;

20 éster etílico del ácido [[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-acético;

(2-terc-butilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-sec-butil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-isopropil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 (4-imidazol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

{4-[2-(2-cloro-fenilcarbamoil)-acetil]-fenil}-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

[4-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-etoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-bromo-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

éster pentílico del ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;

(4-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 éster etílico del ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;

éster etílico del ácido 1-(4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

éster etílico del ácido 1-(4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

- bifenil-4-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-cianometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-ciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (4-carbazol-9-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3'-fluoro-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [4-(4-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (4-pirazol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-fenilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- [4-(ciano-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonilmetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (4-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-fluoro-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-bromo-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-bromo-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-bromo-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-bromo-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (4-cloro-3-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metil-3-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-hidroximetil-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (4-fluoro-3-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-benzoil-4-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-hidroxil-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (4-bromo-2-etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 5 (3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-bromo-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 10 (4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-fluoro-3-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-bromo-2-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-5-metil-benzoico;
 (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 15 (3-cloro-4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 éster metílico del ácido 5-bromo-2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
 acetil-(3-etilamino-4-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-cloro-4-ciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 20 (4-bromo-3-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-butil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-cloro-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-bromo-3-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2-metoxi-4-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 25 (4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3,4-diciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
 éster metílico del ácido 4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico;
 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
 30 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- (2,4,6-trimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2,6-dicloro-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2,4,6-tricloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 35 (2,4,6-trifluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2,4,5-triclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (2,5-dietoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
éster etílico del ácido 3,5-dicloro-4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
(2,5-dicloro-4-pirrol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
5 (2-cloro-4,6-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,4,5-trimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-cloro-4,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,3,4-trifluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
10 ácido 5-cloro-4-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico;
(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,4,5-trifluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(4-hidroxil-5-isopropil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(4-benzoilamino-2-metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
15 (5-metoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- 20 éster etílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,6-dietilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
25 (2,3-difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,5-dimetoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,6-diisopropil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-etil-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
30 (3-bromo-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(3-fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-fluoro-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2-etil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(2,6-dimetilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
35 (2,5-difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(3-etilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
(3-cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (5-bromo-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-fenoxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (2-sec-butilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metoxi-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3,5-difluorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-isopropil-6-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (3,5-diclorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-bromofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-benzoilfenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metil-6-cloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-isopropil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- ácido 3-cloro-2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- (3-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- 20 éster metílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- (2-etoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- bifenil-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-cloro-2-(2-hidroxietil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (3-hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metil-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster isopropílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- éster fenílico de ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- 30 (2-cloro-5-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-bromo-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metoxi-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (2-terc-butilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-cloro-2-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(4-metilbenzoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (2-benzoil-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-piperidin-1-il-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(4-cloro-benzoil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(4-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metoxi-bifenil-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (2-pirrol-1-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-clorofenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (2-propil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-4-metil-benzoico;
- [3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (3,5-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-cloro-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-cloro-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (2-cloro-5-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-benzoico;
- (2,5-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- ácido 2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-3-metil-benzoico;
- (3-acetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (2-acetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,3-dimetil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,3-dicloro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-cloro-2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 etil-(2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- etil-m-tolil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (2-sulfamiloil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2-ciano-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 o-tolilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 propil-m-tolil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 etil-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 etil-o-tolil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (2-ciano-5-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4'-fluoro-bifenil-3-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-bencil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (2-hidroxi-5-nitro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-mercapto-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-acetilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- 15 (3-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 20 (3-etoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-hidroxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-isopropoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-hidroxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (3-fenoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 [3-(4-acetilamino-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(4-bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(2-metoxi-5-nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 [3-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [3-(4-bromo-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

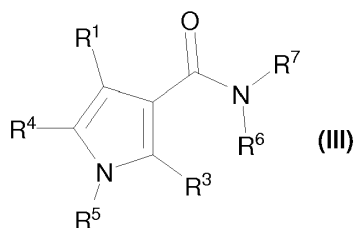
- [3-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(6-cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 [3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster metílico del ácido 3-(3-{[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-fenoximetil)-benzoico;
- [3-(4-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 [3-(3,5-dimetil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3,5-dimetoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 [3-(3-cloro-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-bromo-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 [3-(3,5-di-terc-butil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 [3-(3-fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-cloro-3,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,3,4-trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,4,5-trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 [3-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-isopropil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(4-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 [3-(3-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- [3-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 [3-(2-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-3-metil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 [3-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 éster metílico del ácido 4-(3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenoximetil)-benzoico;
- [3-(3-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 [3-(2-fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-cloro-5-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido 4-(3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-fenoximetil)-benzoico;
- 25 [3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [3-(3-pirrol-1-il-benciloxi)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- (3-benciloxifenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
- 30 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- (2,6-dicloro-3-metil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-cloro-2,6-dietil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- (2,3,5,6-tetrafluoro-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
- o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 3-metil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 5 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 2-etoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 metil-fenil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 4-metil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 3-cloro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 10 (2-p-tolil-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 3-metoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 15 [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (1-fenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (1-metil-3-fenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 3-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 20 4-fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 2-fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 25 2-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 éster etílico del ácido 3-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-furan-2-ilmetil-amino]-propionico;
 (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 2,4-difluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 4-cloro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 30 [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-fenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 2,4-dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 2,5-difluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 35 [2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 3-fluoro-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- fenetil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (5-metil-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 2-bromo-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-fenoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 2,5-dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 3,4-dimetil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-bencilsulfanil-etil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- bencil-etil-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-fenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 [2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido [[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-acético;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-fluoro-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 2-cloro-6-fenoxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [(R)-1-naftalen-2-il-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 2-metilsulfanil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [1-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-p-toliloxi-bencilamida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- 25 (2,2-difenil-propil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- [2-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- (4'-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
- 30 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto donde dicho compuesto es;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico, o
- (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-naftalen-1-il-1H-pirrol-3-carboxílico;
- donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
- 35 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de fórmula (III);



donde:

R¹ es alquilo opcionalmente sustituido;

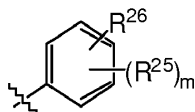
5 R³ es independientemente hidrógeno, halo, ciano, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido u opcionalmente alquino sustituido;

10 R⁴ es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroaralquilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, nitro, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente cicloalqueno sustituido, opcionalmente cicloalquenalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente aralqueno sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclalquilo sustituido, opcionalmente heterociclalqueno sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroaralquilo sustituido, opcionalmente heteroaralqueno sustituido, -R⁸-OR⁹, -R⁸-SR⁹, -R⁸-S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-CN, -R⁸-C(O)R⁹, -R⁸-C(S)R⁹, -R⁸-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(S)OR⁹, -R⁸-C(NR⁹)OR⁹,
 15 R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)SR⁹, -R⁸-C(S)SR⁹, -R⁸-C(NR⁹)SR⁹, -R⁸-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)N=C(R⁹)₂, R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)R¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(O)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-S(O)_tN(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂ (donde t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)OR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)SR¹⁰, R⁸-N(R⁹)C(S)SR¹⁰, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR¹⁰ (donde t es 1 o 2), -R⁸-OC(O)R¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)R¹⁰, -R⁸-OC(S)R¹⁰, -R⁸-OC(O)OR¹⁰, -R⁸-OC(NR⁹)OR¹⁰, -R⁸-OC(S)OR¹⁰,
 20 R⁸-OC(O)SR⁹, -R⁸-OC(O)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-OC(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)R⁹, R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)R⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)OR⁹, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)OR⁹, R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)-R¹¹-C(O)SR⁹, R⁸-C(O)-R¹¹-C(S)SR⁹ y -R⁸-C(O)-R¹¹-C(NR⁹)SR⁹;

25 R⁵ es opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido u opcionalmente heteroaralquilo sustituido;

R⁶ es hidrógeno, opcionalmente alquilo o alquilo sustituido;

R⁷ es:



donde:

m es 0 a 1;

35 R²⁵ está seleccionado del grupo que consiste en halo, nitro, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente heteroaralqueno sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, -R¹³-OR¹⁴, -R¹³-SR¹⁴, -R¹³-S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R¹³-N(R¹⁴)₂, -R¹³-CN, -R¹³-C(O)R¹⁴, -R¹³-C(O)OR¹⁴, -R¹³-C(O)N(R¹⁴)₂, R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)C(O)R¹⁵, (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)C(O)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)C(NR¹⁴)N(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), -R¹³-N(R¹⁴)C(O)R¹⁵ y -R¹³-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2); y

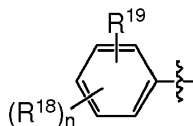
40 R²⁶ está seleccionado del grupo que consiste en -R¹³-S(O)_tR¹⁵ (donde t es 1 o 2), -R¹³-C(O)R¹⁴ y -R¹³-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2);

donde cada R¹³ es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno lineal u opcionalmente ramificada sustituida;

- donde cada R¹⁴ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido u opcionalmente heteroaralquilo sustituido; o
- 5 donde dos R¹⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo sustituido.
- donde cada R¹⁵ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido u opcionalmente heteroaralquilo sustituido; y
- 10 donde cada R⁸ es independientemente un enlace directo, opcionalmente una cadena alqueno lineal u ramificada sustituida, u opcionalmente una cadena alqueno lineal u ramificada sustituida;
- donde cada R⁹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido y opcionalmente heteroaralquilo sustituido; o
- 15 donde dos R⁹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo sustituido;
- donde cada R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido, opcionalmente alquino sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente heterociclalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido y opcionalmente heteroaralquilo sustituido; y
- 20 donde cada R¹¹ y R¹⁶ son independientemente opcionalmente una cadena alqueno lineal u ramificada sustituida u opcionalmente una cadena alqueno lineal u ramificada sustituida;
- 25 como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
- o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R¹ y R⁵ son cada uno opcionalmente alquilo sustituido.
10. El compuesto de la reivindicación 9 donde dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(5-acetil-tiofen-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-dibenzofuran-4-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-acenaften-5-il-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- 40 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-bifenil-2-il-4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

(4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 5 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 10 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-[2-metil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
 y
 (4-Metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2-trifluorometil-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 9 donde R⁴ es:



donde:

n es 0 a 4;

R¹⁸ es halo, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido u opcionalmente aralquenilo sustituido;

R¹⁹ está seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, -R⁸-OR⁹ o R⁸-C(O)N(R⁹)₂;

donde R⁸ es un enlace directo, una cadena alquileo lineal u opcionalmente ramificada sustituida, u opcionalmente una cadena alquenileno lineal o ramificada sustituida; y

donde cada R⁹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente alquenilo sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilalquilo sustituido, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente aralquilo sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido, opcionalmente, heterociclilalquilo sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido o heteroaralquilu opcionalmente sustituido; o

donde dos R⁹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclilo sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado del grupo que consiste en:

(4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 [4-(2-fluoro-benzoil)-fenil]-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 35 (4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (4-sulfamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-butoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-benciloxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bromo-2-butoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 éster metílico del ácido 3-[4-(4-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il]-benzoico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropoxi-5-metil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-butoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-bencilcarbamoil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-benciloxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; y
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-carbamoil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[3-(dimetilamino)propil]-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 20 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 25 1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 30 1-[2-(dietilamino)etil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)metil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 35 (6-[[2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]carbonil]-1H-pirrol-1-il]metil]piridin-2-il)carbamato de metilo;
- 1-[(6-(acetilamino)piridin-2-il)metil]-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 1-({6-[bis(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}metil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-N[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-[(2-metilpropil)amino]propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5 5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-[(fenilmetil)amino]propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-1-[2-[(2-metilpropil)amino]-2-oxoetil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-(2-amino-2-oxoetil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[2-(butilamino)-2-oxoetil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 5-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 15 5-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 20 5-(2-clorofenil)-4-etil-1-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-furan-2-ilmetil-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (N-{4-[(acetilamino-kappaN)sulfonil]-3-clorofenil}-1,4-dimetil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamidato) de sodio;
- 1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-2-ilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 35 1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-iletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-(2-clorofenil)-1-[2-hidroxi-3-(feniloxi)propil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-prop-2-en-1-il-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(3-hidroxipropil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5 1-[(2S)-3-[(4-fluorofenil)oxi]-2-hidroxipropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-hidroxibutil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-(2-hidroxietil)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 5-(2-clorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-prop-2-en-1-il-1H-pirrol-3-carboxamida;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(R)-hidroxi-propil]-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-ciclopropilmetil-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-prop-2-inil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(S)-hidroxi-propil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-2-(R)-hidroxi-propil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-ciclopropilmetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 4-metil-5-[2-(metiloxi)fenil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-piridin-2-il-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-pipecidin-1-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 4-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-5-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-4-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,4-dimetil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-3-fenil-propil)-4-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(3-terc-butoxi-2-hidroxi-propil)-5-(2-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico; y
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-5-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente del mismo.
13. Un compuesto que es (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 3,5-dimetil-4-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de la reivindicación 12, donde dicho compuesto es 1-(2-hidroxietil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 20 o una sal farmacéuticamente del mismo.
15. Un compuesto que es
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 1,5-bis-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
 (3-metoxi-4-sulfamoi-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico; o
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 donde dicho compuesto está como un isómero único, una mezcla de isómeros, o como una mezcla racémica de isómeros, refiriéndose el término "isómero" a formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas;
 o como un solvato o polimorfo; o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en donde la
 30 enfermedad o trastorno está relacionado con cáncer, infertilidad, uno o más síndromes metabólicos, disfunción ósea o del cartílago, disfunción inmunitaria, disfunción cognitiva, presión arterial elevada, cardiopatía, enfermedad renal, fibrosis, disfunción epidérmica o atrofia muscular progresiva.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende además ingredientes activos adicionales en donde dicho uno o más ingredientes activos adicionales están seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la ECA, bloqueantes de angiotensina II, anticoagulantes, agentes anticancerígenos, antiarrítmicos, agentes antiinflamatorios, bloqueantes beta, antagonistas del canal del calcio, agentes moduladores de los lípidos, antagonistas de citocinas, medicamentos de digitalina, diuréticos, bloqueantes de endotelina, vasodilatadores,
 40 inmunosupresores y agentes hipoglucemiantes.
19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de cáncer.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de infertilidad.
21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de uno o más síndromes metabólicos.
- 5 22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de disfunción ósea o del cartílago.
23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de disfunción inmunitaria.
- 10 24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de disfunción cognitiva.
25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de presión arterial elevada.
26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de cardiopatía.
- 15 27. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de enfermedad renal.
28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética.
- 20 29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de fibrosis.
30. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de disfunción epidérmica.
31. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de atrofia muscular progresiva.
- 25 32. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 16, donde dicha enfermedad es nefropatía diabética.