



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 406**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06706609 .2**
96 Fecha de presentación : **03.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1851225**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54 Título: **Derivados de pirazolo-pirimidina como antagonistas de mGluR2.**

30 Prioridad: **11.02.2005 EP 05101027**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2011

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

72 Inventor/es: **Gatti Mcarthur, Silvia;**
Goetschi, Erwin;
Wichmann, Juergen y
Woltering, Thomas, Johannes

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

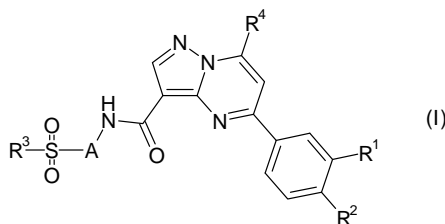
ES 2 365 406 T3

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

DESCRIPCIÓN

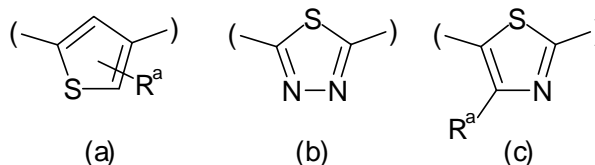
Derivados de pirazolo-pirimidina como antagonistas de mGluR2

- 5 La presente invención se refiere a derivados pirazolo-pirimidina de la fórmula (I), a un proceso para la obtención de los mismos, a su utilización para tratar o prevenir trastornos mediados por receptores de glutamato metabotrópicos, a su uso para la fabricación de medicamentos destinados a tratar tales trastornos y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.
- 10 La presente invención se refiere en particular a derivados de pirazolo-pirimidina de la fórmula general (I):



en la que

A se elige entre el grupo formado por:



- 15 Ra es H, halógeno o alquilo C1-6;
 R1 es H, halógeno, alcoxi C1-6, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, haloalcoxi C1-6;
 R2 es halógeno, haloalquilo C1-6;
 R3 es alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por hidroxilo;
 o es NRbRc, en el que Rb y Rc se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:
 20 H, cicloalquilo C3-8, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C1-6 que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C3-8, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y -NRb'Rc', en el que Rb' y Rc' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C1-6;
 o Rb y Rc junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico
 25 opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 12 átomos en el anillo, en el que los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6;
 R4 es H, alquilo C1-6 lineal, haloalquilo C1-6 o cicloalquilo C3-4;
 así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general (I) son antagonistas de receptor metabotrópico de glutamato. Los compuestos de la fórmula (I) se distinguen por sus propiedades terapéuticamente valiosas.

- 35 En el sistema nervioso central (SNC) tiene lugar la transmisión de estímulos por interacción de un neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neurorreceptor.

- El ácido L-glutámico es el neurotransmisor más frecuente del SNC que desempeña un papel único en una gran variedad de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal forma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) forman el segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de los receptores fijados sobre proteína G.

- Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y además algunos de ellos tienen subtipos. Con arreglo a los parámetros estructurales, las diferentes influencias en la síntesis de metabolitos secundarios y las diferentes afinidades con los compuestos químicos de peso molecular bajo, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

- Los ligandos de receptores metabotrópicos de glutamato que pertenecen al grupo II pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

Otras indicaciones que pueden tratarse al respecto son la función cerebral restringida, provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones

5 oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia, depresiones y glioma, puesto que se ha constatado que los antagonistas del mGluR2 reducen la proliferación celular en las células de glioma humano (J. Neurochem. 84(6), 1288-95, marzo de 2003).

10 Son objetos de la invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables en sí y en forma de sustancias farmacéuticamente activas, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su fabricación, así como el uso de los compuestos según la invención para controlar o prevenir enfermedades de los tipos mencionados anteriormente y, además, para producir los medicamentos correspondientes.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse además en forma de profármacos (prodrugs). Son ejemplos de ello los ésteres, los N-óxidos, los ésteres fosfato, los ésteres de glucoamida, los conjugados con glicéridos y similares. Los profármacos pueden añadir al valor de los compuestos presentes las ventajas de absorción de farmacocinética de distribución y de transporte al cerebro.

20 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos empleados en la presente descripción tienen las definiciones que se establecen a continuación. El término "alquilo" indica restos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, y similares.

25 El término "alcoxi" indica un resto alquilo inferior en el sentido de la definición anterior que está unido mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos "alcoxi inferior" incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y similares. Los ejemplos de alcoxi inferior sustituido por uno o varios halógenos incluyen al grupo 2,2,2-trifluoretoxi.

30 El término "arilo" indica un grupo carbocíclico aromático que contiene un anillo individual o uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de naturaleza aromática. Los grupos arilo preferidos son el fenilo y el naftilo.

35 El término "heteroarilo" indica un anillo aromático que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una forma de ejecución, los grupos heteroarilo contienen uno o varios nitrógenos. El heteroarilo preferido contiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de estos grupos heteroarilo son el piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

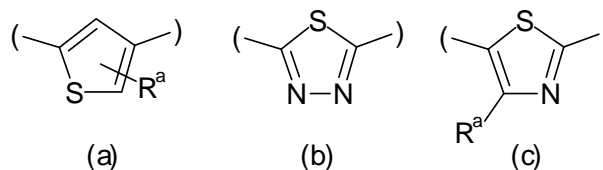
40 El término "halógeno" abarca al flúor, cloro, bromo e yodo.

45 El término "cicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 12, con preferencia de 3 a 8 y con preferencia especial de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El más preferido es un cicloalquilo que tenga 3 ó 4 átomos de carbono.

50 El término "un grupo heterocíclico que tenga de 5 a 12 átomos en el anillo" indica un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 12 eslabones en el anillo, con preferencia de 5 a 9 y con preferencia especial 5 ó 6 eslabones en el anillo, que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y ninguno, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales como eslabones del anillo, elegidos entre N, O y S; los demás eslabones del anillo son átomos de carbono. Los ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 ó 6 eslabones incluyen, pero no se limitan a: 1H-tetrazol; 2H-tetrazol; 1,2,3- y 1,2,4-triazol; imidazol; pirrol; 1,2,3-, 1,3,4- o 1,2,5- tiadiazina; 1,4-oxazina; 1,2- o 1,4-tiazina; 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo; 1-piperazinilo, con preferencia el 4-morfolinilo; 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo. Los sustituyentes de cada anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones incluyen, pero no se limitan a: halógeno, amino, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C1-6, alquenilo C1-6, cicloalquilo C3-8 o CF₃, y con preferencia alquilo C1-6 o CF₃.

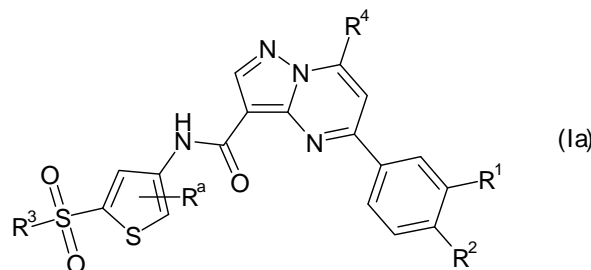
55 El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal derivada de un ácido o de una base, inorgánicos u orgánicos.

60 Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos en los que:
A se elige entre el grupo formado por:



- Ra es H, halógeno, con preferencia Cl o alquilo C1-6, con preferencia el metilo;
 R1 es H, halógeno, con preferencia Cl, alcoxi C1-6, con preferencia MeO o EtO; alquilo C1-6, con preferencia metilo; haloalquilo C1-6, con preferencia CHF2 o CF3; haloalcoxi C1-6, con preferencia CF3CH2O;
 5 R2 es halógeno, con preferencia Cl, haloalquilo C1-6, con preferencia CF3;
 R3 es NRbRc, en el que Rb y Rc se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:
 H, alquilo C1-6, con preferencia metilo, etilo, i-propilo, o t-butilo, que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, y -NRb'c', en el que Rb' y Rc' se elige con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C1-6, con preferencia
 10 metilo;
 R4 es haloalquilo C1-6, con preferencia CHF2 o CF3, cicloalquilo C3-4, con preferencia ciclopropilo; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

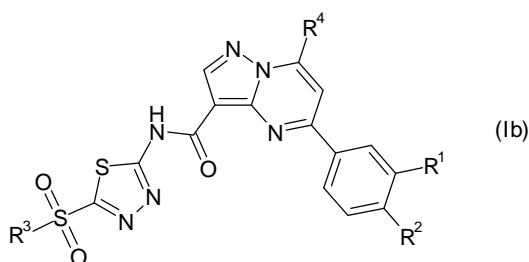
Están contemplados también dentro de los compuestos de la fórmula (I) los compuestos de la fórmula (Ia):



- 15 en la que Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de compuestos de la fórmula (Ia) pueden elegirse entre el grupo formado por:
 20 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 25 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 30 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 35 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 40 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 45 {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 5 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 10 (2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 15 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 20 [2-cloro-5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 25 [5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonyl)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 30 [(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonyl)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 35 [2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y
- 40 [5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

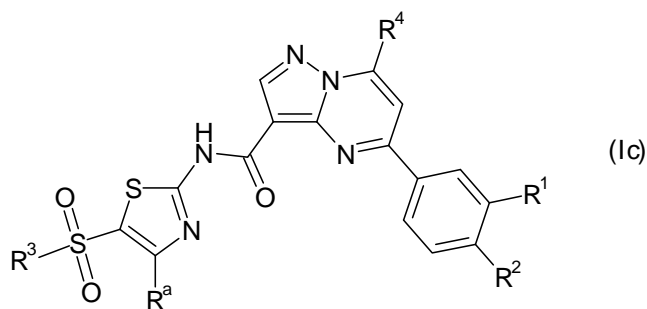
Están contemplados también dentro de los compuestos de la fórmula (I) los compuestos de la fórmula (Ib):



45 en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de compuestos de la fórmula (Ib) pueden elegirse entre el grupo formado por:

- (5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y
- 50 (5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

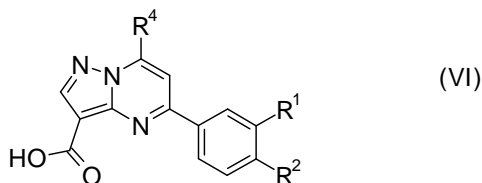
Están contemplados también dentro de los compuestos de la fórmula (I) los compuestos de la fórmula (Ic):



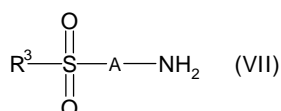
en la que Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de compuestos de la fórmula (Ic) pueden elegirse entre el grupo formado por:

- 5 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 10 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 15 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 20 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 25 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 30 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 35 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 40 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 45 [5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 50 [5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 55 (5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

- [5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 5 [5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 10 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y
 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 15 [5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 [4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 20 [4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 {5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 {5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
 25 [(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonyl)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido (RS)-7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y
 [(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonyl)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.
- 30 Los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



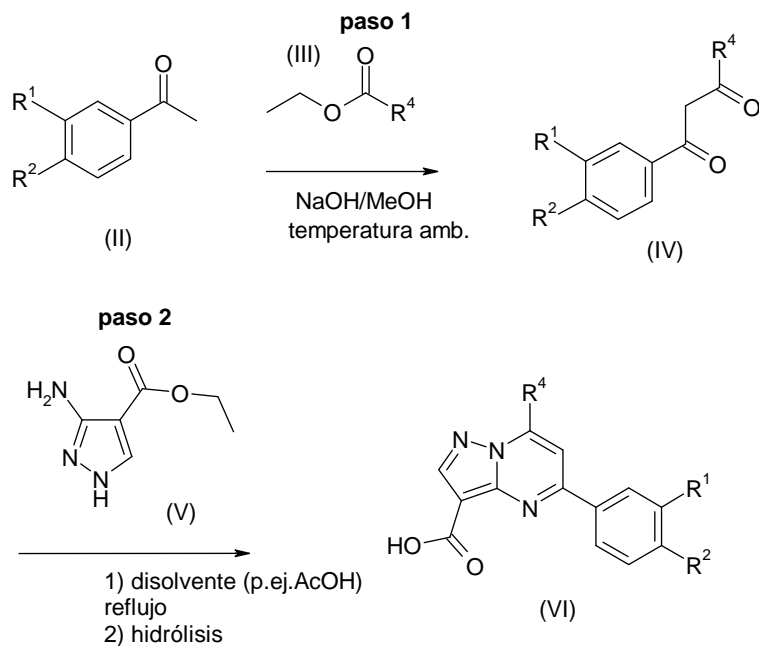
con un compuesto de la fórmula (VII):



- 35 en las que A, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos para la anterior fórmula (I);
 para obtener el compuesto de la fórmula (I), y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula (I) en sus sales de
 adición farmacéuticamente aceptables.

- 40 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí
 conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Para la
 formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de las fórmulas (I) (Ia) (Ib) y (Ic) son
 idóneos los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el
 ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico o el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido
 maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico
 45 y similares.

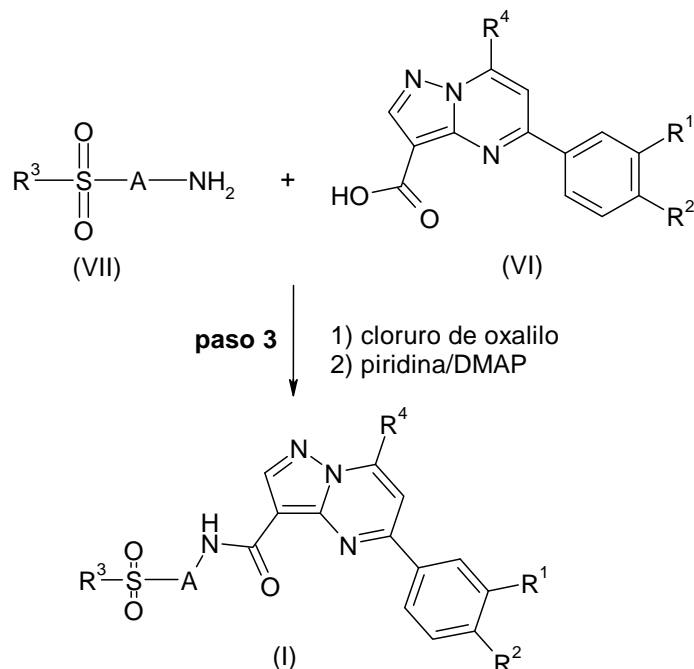
- Las síntesis de los compuestos intermedios de la anterior fórmula (VI) puede llevarse a cabo con arreglo al siguiente
 procedimiento general I, dicho procedimiento se representa en el siguiente esquema 1. Igualmente, la reacción del
 compuesto de la fórmula (VII) con el compuesto de la fórmula (VI) puede efectuarse con arreglo al siguiente
 procedimiento general II, dicho procedimiento se representa en el siguiente esquema 2. En estos esquemas, A, R1,
 50 R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente. Los procedimientos I y II son aplicables a la obtención
 de todos los compuestos de las fórmulas (I) (Ia) (Ib) y (Ic).

Esquema 1**Procedimiento general I****Paso 1:**

- 5 A una solución agitada del compuesto de la fórmula (III) en un disolvente orgánico (p.ej. éter de metilo y tert-butilo) se le añade a temperatura ambiente una solución de metanolato sódico en metanol y después una solución de un compuesto de la fórmula (II) en un disolvente orgánico (p.ej. éter de metilo y tert-butilo). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante aprox. 19 h, se enfría, se acidifica y se extrae (p.ej. con éter de dietilo). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan, se secan (p.ej. MgSO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto en bruto de la fórmula (IV) que puede utilizarse sin más purificación.
- 10

Paso 2:

- Se calienta a reflujo durante aprox. 1,5 h una mezcla agitada del 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol (compuesto de la fórmula (V); producto comercial) y del compuesto de la fórmula (IV) en un ácido orgánico (p.ej. ácido acético). Se concentra por evaporación la mezcla reaccionante y se disuelve el producto en bruto en una mezcla de una base concentrada (p.ej. KOH en metanol y agua). Se agita la mezcla reaccionante en torno a 60°C durante aprox. 1,5 h, se enfría, se acidifica y se concentra. Se recoge el precipitado por filtración y se continúa su purificación (p.ej. por cristalización en éter de dietilo/metanol), obteniéndose el compuesto de la fórmula (VI).
- 15

Esquema 2**Procedimiento general II****Paso 3:**

- 5 A una solución agitada del compuesto de la fórmula (VI) en un disolvente (p.ej. THF) se le añade a temperatura ambiente DMF, se enfría la solución a 0°C y se le añade cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante aprox. 3 h y se concentra a sequedad. Se disuelve el precipitado en piridina y, manteniendo la agitación a temperatura ambiente, se le añaden la 4-dimetilaminopiridina y un compuesto de la fórmula (VII). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante aprox. 16 h, se concentra a sequedad y se purifica el producto en bruto (p.ej. por cromatografía flash a través de gel de sílice),
 10 obteniéndose el producto, que puede seguir purificándose (p.ej. por cristalización en metanol/hexano).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de receptores metabotrópicos de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de
 15 Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria. Otras indicaciones tratables son la función cerebral restringida provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre al cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia debida al embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son el dolor agudo y crónico, la corea de Huntington, el ALS, la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo
 20 provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones deficitarias de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, las psicosis, la adicción a productos opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, la depresión y el glioma.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos,
 25 p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

30 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de preparados farmacéuticos. Como excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Para las cápsulas de gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza del principio activo es posible habitualmente prescindir
 35 del uso de excipientes en las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Para las soluciones inyectables acuosas de las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pero por lo general no son

necesarios. Los excipientes necesarios para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

5 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otros principios activos terapéuticamente valiosos.

10 Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso de fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, uno o varios principios activos terapéuticamente valiosos adicionales a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

15 La dosis puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, se adaptará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En general, una dosis efectiva para la administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se situará por tanto entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

20 La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula (I) y de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos, destinados en especial al control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos de los tipos ya mencionados anteriormente.

25 Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptores mGlu del grupo II. Los compuestos despliegan actividades que, medidas en los ensayos que se describen a continuación, presentan valores de 0,150 μM o menos, por ejemplo de 0,030 μM o menos, y de modo ideal de 0,010 μM o menos. En la tabla siguiente se recogen los valores K_i específicos de algunos compuestos preferidos.

ej. nº	2	3	8	35
K_i mGlu2 (μM)	0,0069	0,142	0,0025	0,027

30 Fijación de LY354740-[H3] sobre membranas de células CHO transfectadas con mGlu2

Transfección y cultivo celular

Se subclona el cDNA que codifica a la proteína de receptor mGlu2 de rata del pBluescript II en el vector de expresión eucariota pcDNA I-amp de Invitrogen Ltd. (Paisley, GB). Se co-transfecta este constructo de vector (pcD1mGR2) con un plásmido psvNeo, que codifica al gen de la resistencia a la neomicina, en células CHO por un método de fosfato cálcico modificado, descrito por Chen & Okayama (1988). Se mantienen las células en el medio Dulbecco's Modified Eagle con L-glutamina reducida (concentración final: 2 mM) y suero fetal bovino dializado del 10 % de Gibco-Invitrogen (Carlsbad, CA, EE.UU.). Se realiza la selección en presencia de G-418 (final: 1000 $\mu\text{g/ml}$) y MCPG??. Se identifican los clones por transcripción inversa de 5 μg de RNA total y posterior PCR empleando cebadores 5'-atcactgctgggtttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' específicos del receptor mGlu2 en Tris HCl 60 mM (pH 10) (NH₄)₂SO₄ 15 mM, MgCl₂ 2 mM, 25 unidades/ml de Taq-polimerasa con 30 ciclos de fusión a 60 °C durante 1 min, extensión a 72 °C durante 30 s y desnaturalización a 95°C durante 1 min.

Preparación de membrana

45 Se recolectan las células cultivadas del modo recién descrito, se lavan tres veces con PBS frío y se congelan a -80 °C. Se suspende de nuevo el culote en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneiza en un aparato "polytron" (Kinematica AG, Littau, Suiza) a 10,000 rpm durante 10 s. Después de la centrifugación a 4°C durante 30 min se lava el culote una vez con el mismo tampón y una vez con tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 0,1 mM (pH 7,4). Se determina el contenido de proteína utilizando el método "micro BCA" de Pierce-Perbio (Rockford, IL, EE.UU.) empleando como patrón la albúmina de suero bovino.

50 Fijación de LY354740-[H3]

Después de la descongelación se resuspenden las membranas en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contiene MgCl₂ 2 mM (pH 7) (tampón de fijación). La concentración final de las membranas en los ensayos es de 25 μg proteína/ml. Se realizan los ensayos de inhibición con membranas incubadas con LY354740-[H3] 10 nM a temperatura ambiente durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a comprobar. Después de las incubaciones se filtran las membranas en filtros de fibra de vidrio del tipo Whatmann GF/B y se lavan 5 veces con tampón de fijación frío. Se mide la fijación no específica en presencia de DCG IV 10 μM . Se transfieren los filtros a viales de plástico que contienen 10 ml de líquido de centelleo Ultima-gold suministrado por Perkin-Elmer (Boston, MA, EE.UU.) y se mide la radiactividad por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza).

Análisis de los datos

Se ajustan las curvas de inhibición con una ecuación lógica de cuatro parámetros, que proporciona los valores de la IC50 y los coeficientes de Hill.

5 EJEMPLOS

Síntesis de materiales de partida

Algunos de los materiales de partida empleados en los procedimientos generales I y II son productos comerciales. Sin embargo, algunos de dichos materiales de partida se han obtenido con arreglo a procedimientos descritos anteriormente y, a menos que se indique otra cosa, los compuestos intermedios descritos en la presente son compuestos nuevos. Otros materiales de partida útiles para los procedimientos generales I y II pueden obtenerse tomando en consideración los siguientes ejemplos de obtención y aplicando métodos ya conocidos.

A. Síntesis de derivados de acetofenona de la fórmula (II)

15 Ejemplo A.1

4-metil-3-trifluorometil-acetofenona

A una solución agitada y enfriada (0°C) de tert-butanolato potásico (1,39 g, 12 mmoles) en DMSO (3 ml) se le añade malonato de dietilo (1,9 ml, 12 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. A la suspensión blanca se le añade a temperatura ambiente la 4-fluor-3-trifluorometil-acetofenona (1 g, 5 mmoles) y el DMSO (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante (0°C), se le añade una solución de hidróxido potásico (1,09 g, 19 mmoles) en agua (2 ml) y se agita la mezcla a 100°C durante 23 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (40 ml) y se extrae con éter de dietilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto (0,92 g) por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3 : 1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,76 g, 77%) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (EI) = 202,0 [M].

Ejemplo A.2

4-etoxi-3-trifluorometil-acetofenona

A una suspensión agitada de etanolato potásico (2,36 g, 27 mmoles) en etanol (30 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de 4-fluor-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12 mmoles) en etanol (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h y se concentra. Se añaden hielo/HCl 2 N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (2x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo (50 ml), salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,9 g, 98%) en forma de sólido marrón, que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 232,1 [M].

Ejemplo A.3

4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-trifluorometil-acetofenona

A una solución agitada de 4-fluor-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12 mmoles) en DMSO (15 ml) se le añaden a temperatura ambiente 2,2,2-trifluoretanol (1,7 g, 17 mmoles) e hidróxido potásico (1,74 g, 27 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 30 min, se añade hielo/HCl 2N (50 ml) y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (2x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo (50 ml), salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,6 g, 98%) en forma de sólido marrón, que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 286,1 [M].

Ejemplo A.4

3-metil-4-trifluorometil-acetofenona

Se obtiene la 1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona por el procedimiento siguiente.

Paso 1: 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

En un matraz de 1,5 l, provisto de agitador mecánico, se introduce en atmósfera de argón una suspensión de tert-butanolato potásico (71,6 g, 625 mmoles) en DMSO (150 ml). Después se añade por goteo el malonato de dietilo (97,9 ml, 625 mmoles) a 20 - 30 °C enfriando con un baño de hielo. A la suspensión blanca, viscosa, se le añade la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina sólida, producto comercial [CAS-nº 35375-74-7] (60,14 g, 250 mmoles) en una porción, se diluye la mezcla con DMSO (100 ml), se calienta la solución roja a 60 °C y se agita a 60°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a 23 °C y se le añade por goteo una solución de hidróxido potásico (del 85%, 65,24 g, 1 mol) en agua (100 ml). Después se calienta la mezcla a 100 °C y se agita durante 4 h más. Se enfría la mezcla a 23 °C, se diluye con agua (aprox. 1000 ml), se acidifica con HCl del 37% hasta pH 3 y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo (TBME). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose un sólido marrón, que se tritura con heptano caliente, se filtra y se lava con heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (50,0 g, 91%), que se utiliza sin más purificación. EM (ISN) = 218,9 [M-H].

Paso 2: 1-bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno

A una mezcla agitada con rapidez de nitrito de tert-butilo (45,33 ml, 382 mmoles) y bromuro de cobre (II) (76,1 g, 341 mmoles) en acetonitrilo (450 ml) a 65 °C se le añade cuidadosamente la 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

sólida del paso 1 (50,0 g, 227 mmoles). Una vez terminada la adición, se continúa la agitación a 65°C durante 1 h más. Se enfría la mezcla a 23 °C y se vierte sobre HCl 1 N (1000 ml), se extrae dos veces con TBME, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/ acetato de etilo 9:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo (49,8 g, 77%). EM (EI) = 283,0 [M] y 285,0 [M+2].

Paso 3: 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se calienta a 150°C una mezcla de 1-bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno del paso 2 (49,80 g, 175 mmoles) y cianuro de cobre (I) (16,5 g, 184 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (180 ml) y se agita durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a 23 °C y se vierte sobre HCl 1 N, se extrae con TBME, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 4:1 -> 2:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido de color ligeramente amarillo (35,48 g, 88%). EM (EI) = 230,1 [M].

Paso 4: 2-amino-5-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se añade hierro en polvo (37,42 g, 670 mmoles) en pequeñas porciones a una suspensión agitada de 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo finamente molido del paso 3 (34,58 g, 150 mmoles) en metanol (75 ml) y HCl del 37% (93 ml). Se mantiene la temperatura interior entre 40 y 60 °C enfriando exteriormente con un baño de agua. Se agita la solución marrón resultante a 50°C durante 1 h, formándose una suspensión verde. Se vierte la mezcla sobre agua enfriada con hielo (600 ml), se filtra el sólido precipitado y se lava con agua, obteniéndose un sólido verde, que se disuelve en etanol hirviendo (700 ml), se añade carbón activo (aprox. 10 g) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 1 h. Se filtra la solución en caliente y se evapora el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo-marrón (23,55 g, 78%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 200,1 [M].

Paso 5: 3-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución del 2-amino-5-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 4 (23,34 g, 117 mmoles) en THF seco (350 ml) se le añade el nitrito de isoamilo (34,3 ml, 257 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 20 h. Se añade más nitrito de isoamilo (16,6 ml, 129 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 20 h más. Se enfría la mezcla a 23 °C y se diluye con TBME, se lava la fase orgánica con HCl 1 N, una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón (25,82 g), que se purifica por destilación en tubo de bolas, obteniéndose un líquido amarillo (20,11 g), que se purifica finalmente por destilación, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo (17,10 g, 79%; p.eb. = 38-42 °C a 0,8 mbar). EM (EI) = 185,1 [M].

Paso 6: ácido 3-metil-4-trifluorometil-benzoico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h una mezcla del de 3-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 5 (16,25 g, 88 mmoles) y NaOH 3 N (88 ml, 264 mmoles) en dioxano (90 ml). Se enfría la mezcla a 23 °C, se diluye con TBME, se acidifica con HCl 1 N hasta pH 1 y se extrae dos veces con TBME. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (14,46 g, 81%), que se utiliza sin más purificación. EM (ISN) = 203,1 [M-H].

Paso 7: N-metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida

A una suspensión del ácido 3-metil-4-trifluorometil-benzoico del paso 6 (14,1 g, 69,1 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10,78 g, 111 mmoles), N-metilmorfolina (12,14 ml, 111 mmoles) y 4-DMAP (844 mg, 691 mmoles) en DCM (230 ml) se le añaden a 0 °C el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (15,98 g, 82,9 mmoles) y DMF (85 ml). Se calienta la mezcla a 23 °C y se agita en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se diluye la mezcla con TBME, se lava con agua y dos veces salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (16,92 g, 99%), que se utiliza sin más purificación. EM (ISP) = 248,0 [M+H].

Paso 8: 1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona

A una solución de N-metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida del paso 7 (16,90 g, 68,36 mmoles) en THF (280 ml) se le añade a -5 °C una solución de bromuro de metil-magnesio 3 M en éter de dietilo (45,6 ml, 136,7 mmoles). Se agita la mezcla a 0 °C durante 1 h, después se calienta a 23 °C y se continúa la agitación a 23 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h más. Se añade por goteo el HCl 1 N (100 ml) a la mezcla y se continúa la agitación durante 30 min. Se diluye la mezcla con EtOAc y se separa la fase acuosa, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente marrón (12,87 g, 93,1%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 202,1 [M].

Ejemplo A.5

3-etoxi-4-trifluorometil-acetofenona

Se obtiene 1-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona por el proceso siguiente:

Paso 1: 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

Al EtOH (500 ml) se le añade potasio metálico (aprox. 21 g, aprox. 537 mmoles) y la reacción vigorosa tiene que enfriarse con un baño de hielo. Se continúa la agitación hasta que se disuelve la totalidad del potasio metálico. Se añade en una porción la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina sólida, producto comercial [CAS-nº 35375-74-7] (57,74 g, 240 mmoles) y se agita la mezcla de color rojo oscuro resultante a 55-60 °C durante 4 días. Se vierte lentamente la mezcla reaccionante caliente sobre H₂O (aprox. 2000 ml), se ajusta el pH con HCl conc. hasta pH 2, se separa el precipitado amarillo por filtración, se lava con H₂O y se seca con aire a 60 °C, obteniéndose un sólido amarillo (57,81 g, 96%), que se utiliza sin más purificación. EM (ISN) = 249 [M-H].

Paso 2: 1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno

Se añade lentamente durante 15 min la 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina sólida del paso 1 (57,81 g, 231 mmoles) a una mezcla agitada rápidamente de nitrito de tert-butilo (45,8 ml, 347 mmoles) y bromuro de cobre (II) anhidro (77,4 g, 347 mmoles) en acetonitrilo (462 ml), que se calienta a 65 °C en un baño de aceite. Se continúa la agitación a 65 °C durante 30 min, se enfría la mezcla reaccionante a 23 °C, se vierte sobre HCl 1 N, se satura con NaCl sólido, se extrae con TBME, se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón oscuro (74,5 g). Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (63,03 g, 87%). EM (EI) = 313,0 [M] y 315,0 [M+2].

Paso 3: 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se calienta a 150°C durante 30 min una mezcla de 1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benceno del paso 2 (61,81 g, 197 mmoles) y CuCN (18,51 g, 207 mmoles) en NMP (197 ml). Se enfría a 23 °C, se vierte sobre HCl 1 N, se extrae con TBME, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (46,73 g, 91%). EM (EI) = 260,1 [M].

Paso 4: 2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se añade hierro en polvo (40,96 g, 733 mmoles) en pequeñas porciones durante 5 min a una suspensión agitada de 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo finamente molido del paso 3 (42,79 g, 164,5 mmoles) en MeOH (85 ml) y HCl conc. (102 ml) enfriando con un baño de agua para mantener la temperatura interior en 40-50 °C. Se agita la mezcla resultante a aprox. 50 °C durante 1 h más y después se vierte sobre H₂O enfriada con hielo (700 ml). Se filtra el precipitado, se lava con agua, se seca se disuelve en EtOH hirviendo (800 ml), se añade carbón activo (aprox. 10 g), se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 45 min, se filtra la solución caliente y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido amarillo (31,81 g, 84%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 230,1 [M].

Paso 5: 3-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución de 2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 4 (31,62 g, 137,4 mmoles) en THF seco (410 ml) se le añade nitrito de isoamilo (40,4 ml, 302 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 16 h. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado, que se disuelve en una solución sat. de NaHCO₃, se extrae tres veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1 N y salmuera, se secan con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite anaranjado, que se purifica por doble destilación en un tubo de bolas (temperatura del baño hasta 160 °C, a 1,5 mbar), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido de color ligeramente amarillo (25,06 g, 85%). EM (EI) = 185,1 [M].

Paso 6: 1-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona

A una solución de 3-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 5 (5,00 g, 23,2 mmoles), bromuro de cobre (I) (100 mg, 0,7 mmoles), tert-butildimetilclorosilano (4,20 g, 27,9 mmoles) en THF seco (30 ml) se le añade por goteo a -70 °C una solución de bromuro de metil-magnesio 3 M en éter de dietilo (13,2 ml, 39,6 mmoles). Se agita la mezcla a -70 °C durante 10 min, después se calienta a 0 °C y se continúa la agitación a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y una solución sat. de NH₄Cl, se extrae tres veces con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo (1,84 g, 34%). EM (EI) = 232 [M].

Ejemplo A.6

3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-acetofenona
Se obtiene la 1-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanona por el procedimiento siguiente.

Paso 1: 2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina

Se disuelve la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina, producto comercial [CAS-nº 35375-74-7] (72,2 g, 300 mmoles) en DMSO (600 ml) y se le añade a 23°C el 2,2,2-trifluoretanol (270 ml), la reacción ligeramente exotérmica se contrarresta enfriando con un baño de hielo. Se añade lentamente KOH (del 85%, 99,0 g, 1500 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante de color rojo oscuro a 23 °C durante 4 días. Se trasvasa a un matraz de 3 l y se le añaden 1500 ml de H₂O enfriando con un baño de hielo, se acidifica con HCl 3 N y se agita a 23 °C durante 3 h, se filtra el precipitado amarillo, se lava con H₂O y se seca con aire a 60 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (89,47 g, 98%). EM (ISN) = 303,1 [M-H].

Paso 2: 1-bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benceno

Se añade lentamente, durante 15 min, la 2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina sólida del paso 1 (24,28 g, 80 mmoles) a una mezcla agitada rápidamente de nitrito de tert-butilo (14,23 ml, 120 mmoles) y bromuro de cobre (II) anhidro (26,75 g, 120 mmoles) en acetonitrilo (160 ml), que se ha calentado a 65 °C en un baño de aceite. Se prosigue la agitación a 65 °C durante 2 h, se enfría la mezcla reaccionante a 23 °C, se vierte sobre HCl 1 N, se satura con NaCl sólido, se extrae con TBME, se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón oscuro (35,57 g). Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (30,54 g, 104%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 367 [M] y 369 [M+2].

Paso 3: 2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se calienta a 150°C durante 30 min una mezcla de 1-bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benceno del paso 2 (30,54 g, 83,0 mmoles) y CuCN (7,80 g, 87,1 mmoles) en NMP (83 ml). Se enfría a 23 °C, se vierte sobre HCl 1 N, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un aceite marrón oscuro (33,9 g). Por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 9:1 -> 4:1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (22,05 g, 85%). EM (EI) = 314 [M].

Paso 4: 2-amino-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se añade en pequeñas porciones hierro en polvo (15,80 g, 283,0 mmoles) durante 5 min a una suspensión agitada de 2-nitro-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo finamente molido del paso 3 (19,93 g, 63,4 mmoles) en MeOH (32 ml) y HCl conc. (40 ml) enfriando con un baño de agua para mantener la temperatura interna en 25-35 °C. Se agita la mezcla resultante aprox. a 30°C durante 1 h más y después se vierte sobre H₂O enfriada con hielo (400 ml). Se filtra el precipitado, se lava con agua, se seca, se disuelve en EtOH hirviendo (400 ml), se añade carbón activo (aprox. 10 g), se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 45 min, se filtra la solución caliente y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido de color verde oscuro (15,96 g, 84%), que se purifica a continuación por cromatografía de columna a través de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (14,56 g, 81%). EM (ISN) = 283 [M-H].

Paso 5: 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución de 2-amino-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 4 (14,47 g, 50,9 mmoles) en THF seco (153 ml) se le añade el nitrito de isoamilo (15,0 ml, 112,0 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 20 h. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado, que se disuelve en TBME, se lava con HCl 1 N, una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un sólido marrón (15,05 g), que se purifica por destilación en tubo de bolas (temperatura del baño hasta 155 °C, a 1,2 mbar), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido de color ligeramente amarillo (10,83 g, 79%). EM (EI) = 269 [M].

Paso 6: ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 7,5 h una mezcla de 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 5 (8,75 g, 33 mmoles) y NaOH 3 M (3,9 g, 98 mmoles en 33 ml de H₂O) en dioxano (33 ml). Se vierte sobre hielo, se acidifica con HCl conc. hasta pH 1, se satura con NaCl sólido, se extrae con TBME, se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (9,22 g, 98%), que se utiliza sin más purificación. EM (ISN) = 286,9 [M-H].

Paso 7: N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida

A una mezcla del ácido 3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico del paso 6 (9,22 g, 32 mmoles), clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (5,00 g, 51 mmoles), N-metilmorfolina (5,62 ml, 51 mmoles) y 4-DMAP (391 mg, 3,2 mmoles) en DCM (100 ml) y DMF (20 ml) a 0 °C se le añade clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7,36 g, 38 mmoles) y se agita la mezcla a 23 °C durante 18 h. Se vierte sobre HCl 1 N enfriado con hielo, se extrae con TBME, se lava con una solución sat. NaHCO₃ y salmuera, se seca con Na₂SO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (10,555 g, 100%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 331,0 [M].

Paso 8: 1-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanol

A una solución de N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida del paso 7 (10,467 g, 32 mmoles) en THF (100 ml) se le añade a -5 °C el bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 21,1 ml, 64 mmoles). Se agita la mezcla a 0 °C durante 15 min, después se calienta a 23 °C, se continúa la agitación a 23°C durante 1,5 h más. Se enfría 0 °C, se añade por goteo HCl 1 N (150 ml), se continúa la agitación a 23 °C durante 15 min, se diluye la mezcla con TBME, se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con MgSO₄. Por eliminación del disolvente con vacío queda un sólido amarillo (9,021 g, 100%), que se utiliza sin más purificación. EM (EI) = 286,1 [M].

B. Derivados amida de la fórmula (VII)

Ejemplo B.1

amida del 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

Por hidrogenación de una solución agitada de 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfonamida [CAS-nº 61714-46-3; producto comercial] (1,13 g, 4,66 mmoles) en metanol (140 ml) con catalizador de níquel Raney (1,13 g) a temperatura ambiente durante 3 h y posterior separación del catalizador por filtración, concentración y cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 211,0 [(M-H)-], p.f. = 138°C.

Ejemplo B.2

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

10 a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (0,75 g, 8,39 mmoles) en dioxano (21 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (2,0 g, 7,63 mmoles) y trietilamina (1,17 ml, 8,39 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 1:1) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,73 g, 30%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 313,1 [(M-H)-], p.f. = 136°C.

15 b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,66 g, 2,1 mmoles) en metanol (70 ml) sobre níquel Raney (0,66 g) a temperatura ambiente durante 3 h y posterior separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cristalización en acetato de etilo/hexano se obtiene el compuesto epigrafiado (0,41 g, 69%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 282,8 [(M-H)-], p.f. = 113°C.

25 Ejemplo B.3

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

30 a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,14 g, 13 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añade a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (2,95 g, 12 mmoles) y trietilamina (1,78 ml, 13 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. de NaHCO₃ (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH 9:1) y posterior cristalización (acetato de etilo/MeOH/heptano), obteniéndose la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,15 g, 32%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 306,1 [(M-H)-]; p.f. = 194°C.

40 b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,15 g, 3,58 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (14 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 80:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,68 g, 71%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 264,0 [(M-H)-]; p.f. = 146°C.

Ejemplo B.4

(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

50 a) A una solución agitada de 2-amino-1,3-propanodiol (0,5 g, 5,49 mmoles) en agua (2 ml) se le añade a temperatura ambiente óxido de magnesio (1,11 g, 27,5 mmoles) y THF (6 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución de cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (2,88 g, 10,9 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 1 h y, después de su filtración a través de Dicalit, se concentra. Se añade agua (60 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 1:1) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,76 g, 44%) en forma de sólido de color ligeramente amarillo. EM (ISP) = 314,9 [(M-H)-], p.f. = 142°C.

60 b) Por hidrogenación de una solución agitada de (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,67 g, 2,12 mmoles) en metanol (67 ml) sobre níquel de Raney (0,67 g) a temperatura ambiente durante 2,5 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/ MeOH) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano se obtiene el compuesto epigrafiado (0,47 g, 77%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 286,8 [(M+H)+], p.f. = 132°C.

Ejemplo B.5

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

5 a) A una solución agitada de dietanolamina (1,16 g, 11 mmoles) en agua (4 ml) se le añaden a temperatura ambiente óxido magnésico (2,22 g, 55 mmoles) y THF (16 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución de cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (3,46 g, 13,2 mmoles) en THF (4 ml). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 1 h y, después de la filtración a través de Dicalit, se concentra. Se añade agua (60 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo),
10 obteniéndose la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,48 g, 13%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 331,2 [(M+H)+], p.f. = 113°C.

15 b) Por hidrogenación de una solución agitada de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,40 g, 1,21 mmoles) en metanol (40 ml) sobre níquel Raney (0,40 g) a temperatura ambiente durante 4 h y separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/ MeOH) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,19 g, 52%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 301,0 [(M+H)+], p.f. = 96°C.

Ejemplo B.6

20 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

a) A una solución agitada de etanolamina (0,67 g, 11 mmoles) en agua (4 ml) se le añaden a temperatura ambiente óxido magnésico (2,22 g, 55 mmoles) y THF (12 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución de cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (3,46 g, 13,2 mmoles) en THF (4 ml). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 1 h y, después de la filtración a través de Dicalit, se concentra. Se añade agua (60 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (1,39 g, 44%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 284,8 [(M-H)-], p.f. = 99°C.
25
30

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (1,28 g, 4,46 mmoles) en metanol (120 ml) con níquel Raney (1,28 g) a temperatura ambiente durante 4 h y separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/ MeOH) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,78 g, 68%) en forma de sólido
35 amarillo. EM (ISP) = 254,9 [(M-H)-], p.f. = 100°C.

Ejemplo B.7

(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

40 a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (0,44 g, 4,2 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (1,0 g, 3,82 mmoles) y trietilamina (0,58 ml, 4,2 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano,
45 obteniéndose la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,25 g, 20%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 133°C.

50 b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,25 g, 0,76 mmoles) en metanol (30 ml) con níquel Raney (0,26 g) a temperatura ambiente durante 5 h y separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano se obtiene el compuesto epigrafiado (0,16 g, 68%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 299,1 [(M-H)-], p.f. = 136°C.

Ejemplo B.8

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

60 a) A una solución agitada de dietanolamina (1,24 g, 11,8 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,0 g, 3,93 mmoles) y la trietilamina (0,6 ml, 4,32 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH) y posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,74 g, 58%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 324,0 [(M+H)+]; p.f. = 204°C.

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,7 g, 2,16 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (8 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan (MgSO₄). Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,45 g, 74%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 281,9 [(M+H)+]; p.f. = 141°C.

Ejemplo B.9

(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (1,86 g, 17,7 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añade a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,5 g, 5,89 mmoles) y trietilamina (0,9 ml, 6 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,33 g, 17%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 322,2 [(M-H)-]; p.f. = 201°C.

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,33 g, 1,02 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (4 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan (MgSO₄). Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,11 g, 38%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 280,0 [(M-H)-]; p.f. = 170°C.

Ejemplo B.10

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada de etanolamina (1,08 g, 17,7 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,5 g, 5,89 mmoles) y trietilamina (0,9 ml, 6 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) y posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,0 g, 61%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 278,0 [(M-H)-]; p.f. = 211°C.

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,95 g, 3,4 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (13 ml), se concentra y se le añade una solución saturada NaHCO₃ (20 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml) y se secan (MgSO₄). Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,51 g, 63%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 236,0 [(M-H)-]; p.f. = 151°C.

Ejemplo B.11

amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico

a) A una solución agitada del cloruro de 5-metil-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo [CAS nº 61714-77-0] (1,0 g, 4,14 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a 0°C (baño de agua-hielo) una solución de hidróxido amónico (del 25%, 5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra, se vierte sobre agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 30 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose la 5-metil-4-nitro-tiofeno-2-sulfonamida (0,75 g, 82%) en forma de sólido marrón. EM (ISP) = 221,0 [(M-H)-], p.f. = 120°C.

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la 5-metil-4-nitro-tiofeno-2-sulfonamida (0,50 g, 2,25 mmoles) en metanol (15 ml) con níquel Raney (0,5 g) a temperatura ambiente durante 16 h, separación del catalizador por filtración, concentración y cristalización (metanol/éter de dietilo/hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 191,0 [(M-H)-], p.f. = 175°C.

Ejemplo B.12

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,11 g, 12,4 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 5-metil-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo [CAS nº 61714-77-0] y trietilamina (0,63 ml, 4,56 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH) y posterior cristalización (acetato de etilo/heptano), obteniéndose la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-metil-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,71 g, 58%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 293,0 [(M-H)-]; p.f. = 126°C.

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-metil-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,60 g, 2,04 mmoles) en metanol (20 ml) con níquel Raney (0,6 g) a temperatura ambiente durante 7 h, separación del catalizador por filtración, concentración y cristalización (éter de dietilo/hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 262,9 [(M-H)-], p.f. = 118°C.

5

Ejemplo B.13

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,11 g, 12,5 mmoles) en dioxano (20 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-tiazol-5-sulfonilo [CAS nº 69812-30-2; producto comercial] (1,0 g, 4,15 mmoles) y trietilamina (0,64 ml, 4,57 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida 2-acetamido-tiazol-5-sulfónico (0,72 g, 59%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 292,1 [(M-H)-]; p.f. = 206°C.

10

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida 2-acetamido-tiazol-5-sulfónico (0,68 g, 2,32 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (20 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 80:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,42 g, 72%) en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 250,0 [(M-H)-].

15

20

Ejemplo B.14

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

a) A una solución agitada de N,N-dimetiletilenodiamina (0,67 g, 7,6 mmoles) en dioxano (25 ml) se le añaden a temperatura ambiente el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (2,0 g, 7,64 mmoles) y la trietilamina (1,17 ml, 8,4 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol) y posterior cristalización en acetato de etilo, obteniéndose la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfónico (1,16 g, 48%) en forma de sólido ligeramente MARRÓN. EM (ISP) = 312,0 [(M-H)-], p.f. = 178°C.

25

30

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (1,09 g, 3,47 mmoles) en metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) con níquel Raney (1,1 g) a temperatura ambiente durante 5 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cristalización (acetato de etilo/ MeOH) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,64 g, 65%) en forma de sólido marrón. EM (ISP) = 282,0 [(M-H)-], p.f. = 184°C.

35

Ejemplo B.15

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada de N,N-dimetiletilenodiamina (1,04 g, 11,8 mmoles) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añade a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,0 g, 3,93 mmoles) y la trietilamina (0,6 ml, 4 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 80:10:1) y posterior cristalización (diclorometano/hexano), obteniéndose la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,07 g, 89%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 305,1 [(M-H)-]; p.f. = 143°C.

40

45

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,0 g, 3,26 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (13 ml) y se le añade una solución 2N de NaHCO₃ (100 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml) y se secan (MgSO₄). Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,68 g, 79%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 262,9 [(M-H)-]; p.f. = 153°C.

50

Ejemplo B.16

(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada de 2-amino-1,3-propanodiol (2,15 g, 23,6 mmoles) en THF (26 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (2,0 g, 7,85 mmoles) y la trietilamina (1,2 ml, 8,64 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH 80:10:1), obteniéndose la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,46 g, 60%) en forma de sólido de color ligeramente amarillo. EM (ISP) = 308,1 [(M-H)-]; p.f. = 217°C.

55

60

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,45 g, 4,69 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (22 ml), se concentra y se le

65

añade una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,55 g, 44%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 266,0 [(M-H)-].

5

Ejemplo B.17

[2-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-carbamato de tert-butilo

a) A una solución agitada de N-(2-aminoetil)-carbamato de tert-butilo (0,46 g, 2,87 mmoles) en THF (6 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (0,5 g, 1,91 mmoles) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) y posterior cristalización en acetato de etilo/hexano, obteniéndose el [2-(5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-carbamato de tert-butilo (0,53 g, 72%) en forma de sólido de color ligeramente amarillo. EM (ISP) = 384,1 [(M-H)-], p.f. = 147°C.

15

b) Por hidrogenación de una solución agitada del [2-(5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-carbamato de tert-butilo (0,47 g, 1,22 mmoles) en metanol (40 ml) con níquel Raney (0,47 g) a temperatura ambiente durante 5 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cristalización (diclorometano/ MeOH) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,38 g, 88%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 354,1 [(M-H)-], p.f. = 116°C.

20

Ejemplo B.18

(RS)-1-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ol

a) A una solución agitada de (RS)-3-pirrolidinol (0,75 g, 8,6 mmoles) en THF (18 ml) se le añaden a temperatura ambiente el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (1,5 g, 5,72 mmoles) y la trietilamina (0,88 ml, 6,3 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo) y posterior cristalización en diclorometano/MeOH/hexano, obteniéndose el (RS)-1-(5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (0,65 g, 36%) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 312,0 [(M)+], p.f. = 96°C.

30

b) Por hidrogenación de una solución agitada del (RS)-1-(5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (0,92 g, 2,94 mmoles) en metanol (90 ml) con níquel Raney (0,92 g) a temperatura ambiente durante 7 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía flash (acetato de etilo/heptano) y posterior cristalización (diclorometano/ MeOH/hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,30 g, 36%) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 282,0 [(M)+], p.f. = 156°C.

35

Ejemplo B.19

4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilamina

a) A una solución agitada de 1-metilpiperazina (1,18 g, 11,8 mmoles) en THF (24 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (2,0 g, 7,85 mmoles) y la trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH 9:1) y posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose la (4-metilpiperazinil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,85 g, 74%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 319,0 [(M+H)+]; p.f. = 245°C.

45

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (4-metilpiperazinil)-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (1,73 g, 5,43 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (22 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (75 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (acetato de etilo/MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,14 g, 76%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 277,0 [(M+H)+]; p.f. = 188°C.

50

Ejemplo B.20

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

a) A una solución agitada del 2-(metilamino)-etanol (0,44 g, 5,86 mmoles) en THF (12 ml) se le añade a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,0 g, 3,92 mmoles) y la trietilamina (0,6 ml, 4,32 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH) y posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,93 g, 81%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 294,0 [(M+H)+]; p.f. = 189°C.

60

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfónico (0,85 g, 2,9 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (13 ml), se concentra y se le añade una solución

65

saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (diclorometano/ MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,49 g, 67%) en forma de sólido blanco. EM (EI) = 251,1 [(M)+]; p.f. = 118°C.

5

Ejemplo B.21

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

a) Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min una suspensión de 2-(metilamino)-etanol (0,29 g, 3,86 mmoles) y óxido magnésico (0,77 g, 19,1 mmoles) en THF (4 ml) y agua (1,4 ml), se le añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 1 h el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (1,0 g, 3,81 mmoles) disuelto en THF (1,6 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante una hora más. Por filtración a través de Decalite y concentración se obtiene el producto en bruto que se sigue purificando por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/heptano), de este modo se obtiene la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,4 g, 35%) en forma de sólido amarillo. EM (EI) = 300,0 [(M)+], p.f. = 62°C.

15

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,58 g, 1,93 mmoles) en metanol (50 ml) con níquel Raney (0,58 g) a temperatura ambiente durante 6 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación del producto en bruto por cromatografía flash (diclorometano/ MeOH) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,15 g, 29%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP) = 270,9 [(M+H)+].

20

Ejemplo B.22

2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-ilamina

a) Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min una suspensión de 1-metil-piperazina (0,38 g, 3,79 mmoles) y óxido magnésico (0,38 g, 9,43 mmoles) en THF (2,1 ml) y agua (0,7 ml), se le añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 1 h el cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (0,5 g, 1,91 mmoles) disuelto en THF (0,7 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante una hora más. Por filtración a través de Decalite y concentración se obtiene el producto en bruto que se sigue purificando por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH), de este modo se obtiene la (4-metil-piperazinil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,14 g, 23%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 326,3 [(M+H)+], p.f. = 180°C.

30

b) Por hidrogenación de una solución agitada de la (4-metil-piperazinil)-amida del ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-sulfónico (0,39 g, 1,2 mmoles) en metanol (40 ml) con níquel Raney (0,39 g) a temperatura ambiente durante 4 h, separación del catalizador por filtración, concentración y purificación de producto en bruto por cromatografía flash (diclorometano/ MeOH) el compuesto epigrafiado (0,26 g, 73%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 296,0 [(M+H)+], p.f. = 91°C.

35

Ejemplo B.23

(RS)-1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidin-3-ol

a) A una solución agitada de (RS)-3-pirrolidinol (0,51 g, 5,85 mmoles) en THF (12 ml) se le añaden a 0°C (baño de agua-hielo) el cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo, producto comercial (1,0 g, 3,93 mmoles) y la trietilamina (0,6 ml, 4,32 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH) y posterior cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose el (RS)-1-(2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (0,82 g, 68%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 306,3 [(M+H)+]; p.f. = 241°C.

45

b) Se calienta a 80°C durante 2 h una suspensión agitada del (RS)-1-(2-acetamido-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (0,82 g, 2,68 mmoles) en ácido clorhídrico 6N (13 ml), se concentra y se le añade una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cristalización (diclorometano/MeOH/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,62 g, 88%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 263,8 [(M+H)+]; p.f. = 165°C.

50

Síntesis de compuestos intermedios

55 Ácidos pirazolo-pirimidina-carboxílicos de la fórmula (VI) a partir de acetofenonas

Algunos de los compuestos intermedios, p.ej. los derivados ácidos pirazolo-pirimidina-carboxílicos, que pueden utilizarse con arreglo a los procedimientos generales I y II, son productos comerciales. Sin embargo, algunos de dichos compuestos intermedios se han obtenido a partir de acetofenonas con arreglo a los procedimientos que se describen a continuación y, a menos que se indique lo contrario, estos compuestos son nuevos. La persona experta en la materia será capaz de obtener otros derivados ácidos pirazolo-pirimidina-carboxílicos útiles para los procedimientos generales I y II teniendo en cuenta los siguientes ejemplos de obtención.

60

Ejemplo C.1

ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- a) A una solución agitada de difluoracetato de etilo (5,0 ml, 21 mmoles) en éter de metilo y tert-butilo (30 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución 5,4 M de metanolato sódico en metanol (4,65 ml, 25 mmoles) y después una solución de 4-trifluormetil-acetofenona, producto comercial, (4,0 g, 21 mmoles) en éter de metilo y tert-butilo (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 19 h, se vierte sobre agua-hielo (50 ml), se acidifica con HCl 2N (40 ml) y se extrae con éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2 x 50 ml), se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose la 4,4-difluor-1-(4-trifluormetil-fenil)-butano-1,3-diona en bruto (5,87 g) en forma de líquido amarillo, que se utiliza sin más purificación.
- b) Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1,5 h una mezcla agitada de 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial (3,38 g, 22 mmoles) y 4,4-difluor-1-(4-trifluormetil-fenil)-butano-1,3-diona (5,8 g, 22 mmoles) en ácido acético (45 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve el producto en bruto (sólido amarillo, 8,5 g, 22 mmoles) en una mezcla de KOH 2M en metanol (176,5 ml, 0,35 moles) y agua (85 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1,5 h, se vierte sobre agua-hielo (200 ml), se acidifica con ácido sulfúrico 3N (pH = 4) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se recoge el precipitado por filtración y se sigue purificando por cristalización en éter de dietilo/metanol, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (4,51 g, 57%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 356,1 [(M-H)-]; p.f. = 261°C.

Ejemplo C.2

- ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 4-trifluormetil-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI) = 374,9 [M]; p.f. = 248°C.

Ejemplo C.3

- ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 4-cloro-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 322,2 [(M-H)-]; p.f. = 232°C.

Ejemplo C.4

- ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 4-cloro-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 340,0 [(M-H)-]; p.f. = 238°C.

Ejemplo C.5

- ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 3-metil-4-trifluoracetofenona (ejemplo A.4) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 370,1 [(M-H)-]; p.f. = 217°C.

Ejemplo C.6

- ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 4-cloro-3-metil-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 354,0 [(M-H)-]; p.f. = 243°C.

Ejemplo C.7

- ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 3,4-dicloro-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 356,0 [(M-H)-]; p.f. = 263°C.

Ejemplo C.8

- ácido 5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 3-metil-4-trifluoracetofenona (ejemplo A.4) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 388,1 [(M-H)-]; p.f. = 250°C.

Ejemplo C.9

ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 3,4-dicloro-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 374,1 [(M-H)-]; p.f. = 264°C.

5

Ejemplo C.10

ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 3-(2,2,2-trifluoretoksi-4-trifluor-acetofenona (ejemplo A.6) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 471,9 [(M-H)-]; p.f. = 264°C.

10

Ejemplo C.11

ácido 5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 3-etoxi-4-trifluor-acetofenona (ejemplo A.5) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 418,0 [(M-H)-]; p.f. = 264°C.

15

Ejemplo C.12

ácido 7-difluormetil-5-(3-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 3-etoxi-4-trifluor-acetofenona (ejemplo A.5) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido amarillo. EM (ISP) = 400,2 [(M-H)-]; p.f. = 247°C.

20

Ejemplo C.13

ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-difluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 4-cloro-3-metil-acetofenona, producto comercial y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 336,0 [(M-H)-]; p.f. = 238°C.

25

Ejemplo C.14

ácido 7-difluormetil-5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 3-(2,2,2-trifluoretoksi-4-trifluor-acetofenona (ejemplo A.6) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 454,2 [(M-H)-]; p.f. = 261°C.

30

35

Ejemplo C.15

ácido 5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-7-difluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, 3-cloro-4-trifluormetil-acetofenona [CAS-nº 129322-80-1] y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente rojo. EM (ISP) = 390,2 [(M-H)-]; p.f. = 216°C.

40

Ejemplo C.16

ácido 7-difluormetil-5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de difluoracetato de etilo, producto comercial, producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 374,1 [(M-H)-]; p.f. = 233°C.

45

Ejemplo C.17

ácido 5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, 3-cloro-4-trifluormetil-acetofenona [CAS-nº 129322-80-1] y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 408,0 [(M-H)-]; p.f. = 244°C.

50

Ejemplo C.18

ácido 5-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trifluoracetato de etilo, producto comercial, producto comercial 3-fluor-4-trifluormetil-acetofenona y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol, producto comercial, con arreglo al procedimiento general I. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 392,0 [(M-H)-]; p.f. = 212°C.

55

Ejemplo C.19

ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

a) Se agita a 160°C durante 3 h una mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo (18,1 g, 0,080 moles) y 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (13,7 g, 0,088 moles). Se añaden sucesivamente AcOEt (40 ml) y hexano (40 ml) a la mezcla enfriada y se continúa la agitación a 0oC durante 0,5 h. Se aislan los cristales por filtración y se

60

tritura el sólido con 0,2 N HCl (80 ml) durante 1,2 h. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (13,3 g, 52%). Sólido blanco. EM (ISN) = 316,3 [(M-H)-]; p.f. = 190-192°C.

5 b) Se agita a 100°C durante 2 h una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (9,53 g, 0,03 moles), oxocloruro de fósforo (11,0 ml, 0,12 moles), y N,N-dimetilanilina (1,3 ml, 0,01 moles). Se concentra la mezcla por evaporación con vacío y se reparte el residuo entre agua y diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se cristaliza el sólido restante en AcOEt/hexano, obteniéndose la 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (6,80 g, 67%). Sólido amarillo pálido. EM (ISP) = 336,0 [(M+H)+]; p.f. = 133-135°C.

15 c) A una solución de la 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (4,0 g, 12,0 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1,0 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a 20°C una suspensión 0,25 M de cloruro de ciclopropil-cinc/THF (aprox. 192 ml, 48 mmoles; recién preparada por agitación de una mezcla de 96 ml de una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropil-magnesio en THF y 96 ml de una solución 0,5 M de cloruro de cinc en THF (96 ml) a 0°C durante 1 h y a 20°C durante 1 h) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo en atmósfera de argón durante 2,5 h. Se le añade lentamente a 0°C una solución acuosa sat. de NH₄Cl (30 ml) y se reparte la mezcla entre AcOEt y una solución de cloruro sódico al 10%. Se concentra la fase orgánica con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 1:4 (v/v) de AcOEt /ciclohexano y después se cristaliza en AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,54 g, 62%). Sólido blanco mate. EM (ISP) = 342,1 [(M+H)+]; p.f. = 141-143°C.

25 d) Se calienta a 80°C durante 0,5 h una mezcla 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,95 g, 2,8 mmoles) y una solución 2 N de NaOH (5,6 ml) en MeOH (35 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con agua (150 ml) y se lava con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa por adición de HCl 3N hasta pH 2. Se aísla el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,75 g, 86%). Sólido blanco mate. EM (ISN) = 312,3 [(M-H)-]; p.f. = 256°C.

Síntesis de los compuestos de la invención

30 Ejemplo 1

(2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.1) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 549,9 [(M-H)-]; p.f. = 298°C.

Ejemplo 2

(2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.1) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 567,9 [(M+H)+]; p.f. = 275°C.

Ejemplo 3

45 (5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfónico [producto comercial, CAS n° 14949-00-9] con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 518,0 [(M-H)-]; p.f. = 284°C.

Ejemplo 4

(5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfónico [producto comercial, CAS n° 14949-00-9] con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 536,1 [(M-H)-]; p.f. = 280°C.

60 Ejemplo 5

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico

(ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 622,2 [(M-H)-]; p.f. = 233°C.

Ejemplo 6

5 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 640,1 [(M+H)+]; p.f. = 223°C.

10

Ejemplo 7

(4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 531,0 [(M-H)-]; p.f. = 284°C.

Ejemplo 8

20 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 549,0 [(M-H)-]; p.f. = 303°C.

25 Ejemplo 9

(2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.4) y de la amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.1) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 534,0 [(M-H)-]; p.f. = 329°C.

30

Ejemplo 10

(2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.1) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 612,2 [(M-H)-]; p.f. = 281°C.

Ejemplo 11

40 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.8) y de la amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.1) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 581,8 [(M-H)-]; p.f. = 283°C.

45 Ejemplo 12

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.4) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 605,8 [(M-H)-]; p.f. = 272°C.

Ejemplo 13

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 621,0 [(M-H)-]; p.f. = 257°C.

Ejemplo 14

60 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 603,0 [(M-H)-]; p.f. = 268°C.

Ejemplo 15

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 684,3 [(M-H)-]; p.f. = 234°C.

Ejemplo 16

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.8) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 654,2 [(M-H)-]; p.f. = 207°C.

Ejemplo 17

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 738,3 [(M-H)-]; p.f. = 264°C.

Ejemplo 18

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.17) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 674,3 [(M+H)+]; p.f. = 254°C.

Ejemplo 19

(4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.4) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 515,0 [(M-H)-]; p.f. = 305°C.

Ejemplo 20

(4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 595,4 [(M+H)+]; p.f. = 300°C.

Ejemplo 21

(4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.8) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 563,3 [(M-H)-]; p.f. = 309°C.

Ejemplo 22

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.4) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 587,1 [(M+H)+]; p.f. = 274°C.

Ejemplo 23

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-

sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 665,2 [(M-H)-]; p.f. = 276°C.

Ejemplo 24

5 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.8) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 635,0 [(M+H)+]; p.f. = 272°C.

Ejemplo 25

15 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.17) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 585,1 [(M+H)+]; p.f. = 299°C.

Ejemplo 26

20 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.9) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 549,2 [(M-H)-]; p.f. = 307°C.

Ejemplo 27

30 (4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.4) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 649,1 [(M+H)+]; p.f. = 264°C.

Ejemplo 28

35 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.4) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 624,2 [(M-H)-]; p.f. = 241°C.

Ejemplo 29

45 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.4) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 642,2 [(M-H)-]; p.f. = 225°C.

Ejemplo 30

50 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.17) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 655,1 [(M-H)-]; p.f. = 274°C.

Ejemplo 31

60 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.9) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 621,0 [(M-H)-]; p.f. = 265°C.

Ejemplo 32

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluormetil-fenil]-7-trifluormetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 719,3 [(M-H)-]; p.f. = 275°C.

Ejemplo 33

(4-metil-5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.5) y de la amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-2-sulfónico [CAS-nº 187230-38-2] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 545,1 [(M-H)-]; p.f. = 307°C.

Ejemplo 34

{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.5) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 640,3 [(M+H)+]; p.f. = 216°C.

Ejemplo 35

{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.5) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 658,4 [(M+H)+]; p.f. = 217°C.

Ejemplo 36

[2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.6) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 612,0 [(M-H)-]; p.f. = 191°C.

Ejemplo 37

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.7) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 638,0 [(M-H)-]; p.f. = 237°C.

Ejemplo 38

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.7) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 656,0 [(M-H)-]; p.f. = 201°C.

Ejemplo 39

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluormetil-5-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.8) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 617,2 [(M-H)-]; p.f. = 271°C.

Ejemplo 40

{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-difluormetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.8) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 621,1 [(M+H)+]; p.f. = 191°C.

5 Ejemplo 41

{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.8) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 639,1 [(M+H)+]; p.f. = 214°C.

Ejemplo 42

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.9) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 637,0 [(M-H)-]; p.f. = 250°C.

20 Ejemplo 43

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.9) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 619,2 [(M-H)-]; p.f. = 248°C.

Ejemplo 44

[2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.6) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 594,1,2 [(M-H)-]; p.f. = 209°C.

35 Ejemplo 45

[5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.10) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 575,1 [(M-H)-]; p.f. = 134°C.

Ejemplo 46

[5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.10) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 593,1 [(M-H)-]; p.f. = 166°C.

50 Ejemplo 47

(2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.11) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 548,1 [(M-H)-]; p.f. = 297°C.

Ejemplo 48

(2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.11) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 530,0 [(M-H)-]; p.f. = 313°C.

Ejemplo 49

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.12) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 620,3 [(M-H)-]; p.f. = 225°C.

Ejemplo 50

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.12) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 602,2 [(M-H)-]; p.f. = 180°C.

Ejemplo 51

(5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 2-amino-tiazol-5-sulfónico [CAS-nº 63735-95-5] con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 535,2 [(M-H)-]; p.f. = 309°C.

Ejemplo 52

(5-sulfamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la amida del ácido 2-amino-tiazol-5-sulfónico [CAS-nº 63735-95-5] con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 517,2 [(M-H)-]; p.f. = 311°C.

Ejemplo 53

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.9) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 681,2 [(M-H)-]; p.f. = 220°C.

Ejemplo 54

[2-cloro-5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.14) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 623,1 [(M-H)-]; p.f. = 162°C.

Ejemplo 55

[2-cloro-5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.14) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 639,1 [(M-H)-]; p.f. = 198°C.

Ejemplo 56

[2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.10) y de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.6) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 656,0 [(M-H)-]; p.f. = 250°C.

Ejemplo 57

[5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.15) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 602,1 [(M-H)-]; p.f. = 217°C.

Ejemplo 58

[5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.15) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 620,2 [(M-H)-]; p.f. = 235°C.

Ejemplo 59

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.13) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 607,0 [(M-H)-]; p.f. = 292°C.

Ejemplo 60

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.13) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 589,2 [(M-H)-]; p.f. = 280°C.

Ejemplo 61

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.19) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.2) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo pálido. EM (ISN) = 580,0 [(M-H)-]; p.f. = 238-241°C.

Ejemplo 62

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.19) y de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.3) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo pálido. EM (ISN) = 559,0 [(M-H)-]; p.f. = 293-294°C.

Ejemplo 63

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.16) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 604,8 [(M-H)-]; p.f. = 217°C.

Ejemplo 64

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.16) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 623,1 [(M-H)-]; p.f. = 215°C.

Ejemplo 65

[5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la [2-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-carbamato de tert-butilo (ejemplo B.17) con arreglo al procedimiento general II y posterior eliminación del grupo protector con ácido trifluoracético en diclorometano a 0°C durante 3 h. Sólido anaranjado. EM (ISP) = 595,0 [(M+H)+]; p.f. = 150°C.

Ejemplo 66

[(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 60

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y del (RS)-1-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (ejemplo B.18) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 622,2 [(M+H)+]; p.f. = 274°C.

5 Ejemplo 67

[(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y del (RS)-1-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (ejemplo B.18) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 640,2 [(M+H)+]; p.f. = 270°C.

Ejemplo 68

[4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la 4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilamina (ejemplo B.19) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 616,2 [(M+H)+]; p.f. = 269°C.

Ejemplo 69

[4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la 4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ilamina (ejemplo B.19) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 634,1 [(M+H)+]; p.f. = 273°C.

Ejemplo 70

{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.20) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 591,1 [(M+H)+]; p.f. = 216°C.

Ejemplo 71

{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo B.20) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 609,0 [(M+H)+]; p.f. = 266°C.

Ejemplo 72

{2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.21) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 607,8 [(M-H)-]; p.f. = 231°C.

Ejemplo 73

[2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la 2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-ilamina (ejemplo B.22) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 635,3 [(M+H)+]; p.f. = 293°C.

Ejemplo 74

[2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la 2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-ilamina (ejemplo B.22) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 653,3 [(M+H)+]; p.f. = 301°C.

Ejemplo 75

[(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido (RS)-7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y del (RS)-1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (ejemplo B.23) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 603,0 [(M+H)+]; p.f. = 286°C.

5 Ejemplo 76

[(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y del (RS)-1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-pirrolidin-3-ol (ejemplo B.23) con arreglo al procedimiento general II. Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 621,0 [(M+H)+]; p.f. = 300°C.

Ejemplo 77

{2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y de la (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (ejemplo B.21) con arreglo al procedimiento general II. Sólido amarillo. EM (ISP) = 628,1 [(M+H)+]; p.f. = 221°C.

Ejemplo 78

20 [5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C.1) y del [2-(4-amino-5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-carbamato de tert-butilo (ejemplo B.17) con arreglo al procedimiento general II y posterior eliminación del grupo protector con ácido trifluoracético en diclorometano a 0°C durante 3 h. Sólido amarillo. EM (ISP) = 611,0 [(M-H)-]; p.f. = 195°C.

Preparación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención:

Ejemplo I

30 Se fabrican tabletas de la composición siguiente por un método convencional:

	mg/tableta
ingrediente activo	100
lactosa en polvo	95
almidón blanco de maíz	35
35 polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón Na	10
estearato magnésico	2
peso de la tableta	250

40 Ejemplo II

Se pueden producir tabletas de la siguiente composición por un método convencional:

	mg/tableta
ingrediente activo	200
lactosa en polvo	100
45 almidón blanco de maíz	64
polivinilpirrolidona	12
carboximetilalmidón Na	20
estearato magnésico	4
50 peso de la tableta	400

Ejemplo III

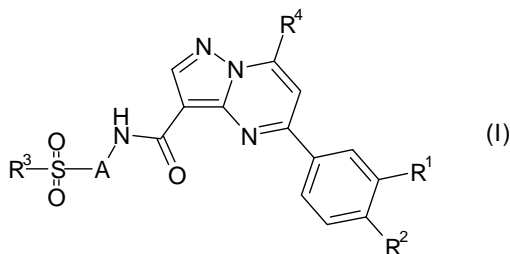
Se pueden fabricar cápsulas de la composición siguiente:

	mg/cápsula
ingrediente activo	50
55 lactosa cristalina	60
celulosa microcristalina	34
talco	5
estearato magnésico	1
60 peso envasado en la cápsula	150

Se mezclan entre sí de forma homogénea el ingrediente activo que tenga un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, se tamizan y después se les añade el talco y el estearato magnésico. Se envasa la mezcla final en cápsulas de gelatina dura del tamaño apropiado.

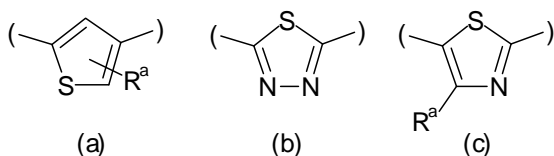
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se ajusta a la fórmula (I)



en la que

5 A se elige entre el grupo formado por:



Ra es H, halógeno o alquilo C1-6;

R1 es H, halógeno, alcoxi C1-6, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, haloalcoxi C1-6;

R2 es halógeno, haloalquilo C1-6;

10 R3 es alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por hidroxí;

o es NRbRc, en el que Rb y Rc se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:

H, cicloalquilo C3-8, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y alquilo C1-6 que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxí, cicloalquilo C3-8, arilo, heteroarilo que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo y -NRb'Rc', en el

15 que Rb' y Rc' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C1-6;

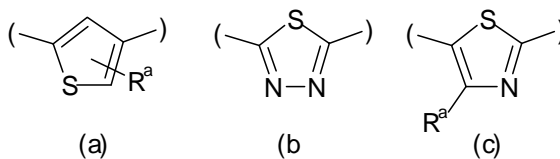
o Rb y Rc junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 12 átomos en el anillo, en el que los sustituyentes se eligen entre el grupo formado por halógeno, hidroxí, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6;

R4 es H, alquilo C1-6 lineal, haloalquilo C1-6 o cicloalquilo C3-4;

20 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

A se elige entre el grupo formado por:



25 en las que

Ra es H, halógeno o alquilo C1-6;

R1 es H, halógeno, alcoxi C1-6; alquilo C1-6; haloalquilo C1-6; haloalcoxi C1-6;

R2 es halógeno, haloalquilo C1-6;

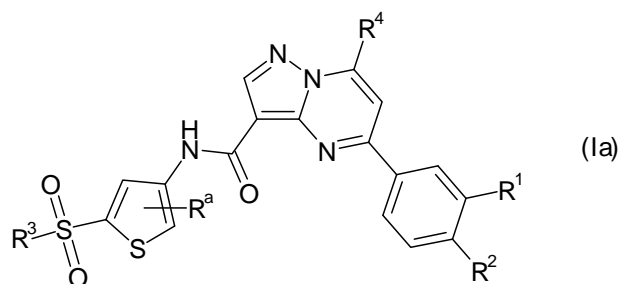
30 R3 es NRb'Rc', en el que Rb' y Rc' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:

H, alquilo C1-6, que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí y -NRb''c'', en el que Rb'' y Rc'' se elige con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C1-6;

R4 es haloalquilo C1-6 o cicloalquilo C3-4;

35 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2:

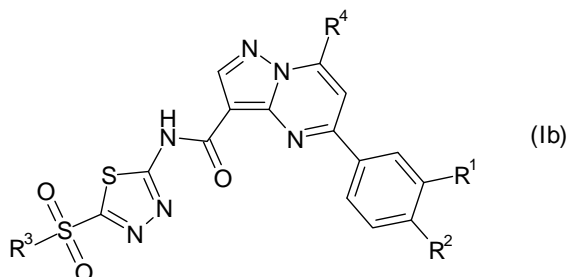


en la que Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 **4.** El compuesto de la fórmula (Ia) según la reivindicación 3, en donde los compuestos se eligen entre el grupo formado por:
- (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 10 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 15 (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (2-cloro-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 20 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 25 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 30 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 35 {5-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-2-cloro-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 40 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-1-metil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 45 (2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- (2-metil-5-sulfamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 50 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-dimetil-amino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 55 [2-cloro-5-(2-dimetil-amino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

- [2-cloro-5-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 5 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 10 [(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [(RS)-2-cloro-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- {2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 15 [2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- [2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- 20 {2-cloro-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-tiofen-3-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y
- [5-(2-amino-etilsulfamoil)-2-cloro-tiofen-3-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

5. El compuesto de la fórmula (Ib) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2:



25 en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

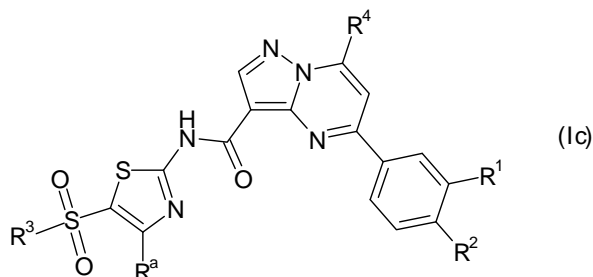
30 6. El compuesto de la fórmula (Ib) según la reivindicación 5, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

(5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y

(5-sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

35

7. El compuesto de la fórmula (Ic) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2:



40 en la que Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

40

8. El compuesto de la fórmula (Ic) según la reivindicación 7, en donde los compuestos se eligen entre el grupo formado por:

[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilsulfamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

[4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

5 [4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

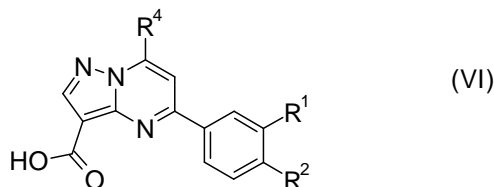
10 {5-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

[(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido (RS)-7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; y

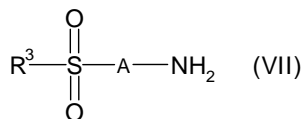
[(RS)-5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico.

15

9. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I), que consiste en los pasos siguientes:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



con un compuesto de la fórmula (VII):



20

en las que A, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos para la fórmula (I);

para obtener el compuesto de la fórmula (I), y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula (I) en sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

25

10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o de un estado patológico en el que desempeñe un papel o esté implicada la activación del mGluR2.

30

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 en la que la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, como son la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria y el glioma.

35

12. Uso del compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, que comprenden la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria y el glioma.