

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 450**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00980930 .2**
96 Fecha de presentación: **04.12.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1237891**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.09.2002**

54 Título: **DIHIDROPIRIMIDINAS HETEROCÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE LOS CANALES DE POTASIO.**

30 Prioridad:
06.12.1999 US 169091 P
28.09.2000 US 236037 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.01.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
ATWAL, Karnail, S.;
VACCARO, Wayne;
LLOYD, John;
FINLAY, Heather;
YAN, Lin y
BHANDARU, Rao, S.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 450 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

Dihidropirimidinas heterocíclicas como inhibidores de los canales de potasio

La presente invención proporciona compuestos de dihidropirimidina heterocíclicos útiles como inhibidores de la función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ abiertos por tensión, más especialmente inhibidores de $K_v1.5$ que se han unido a la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos: La presente invención proporciona adicionalmente procedimientos para usar tales compuestos en el tratamiento de arritmia, trastornos asociados con I_{Kur} y otros trastornos mediados por función del canal de iones.

La importancia de los canales de potasio se reconoció en primera instancia hace aproximadamente cincuenta años cuando Hodgkin y Huxley descubrieron que los iones de potasio contribuían a la corriente que excitaba el axón gigante de calamar. La investigación en el área, sin embargo, se vio obstaculizada por la falta de ligandos de alta afinidad selectivos para canales de potasio. Tras la llegada de técnicas de ADN recombinante y técnicas de fijación de voltaje de célula sencilla y célula completa han cambiado el lento avance del campo. De hecho, se han clonado canales de potasio que muestran características funcionales, farmacológicas y de distribución tisular. Estos canales de potasio clonados son dianas útiles en ensayos para identificar compuestos candidatos para el tratamiento de diversas patologías. Los canales de potasio han resultado ser la familia más diversa de canales iónicos descubierta hasta la fecha. Modulan varios acontecimientos celulares tales como contracción muscular, secreción neuroendocrina, frecuencia y duración de potenciales de acción, homeostasis de electrolitos y potencial de membrana en reposo.

Se expresan canales de potasio en células eucariotas y procariotas y son elementos en el control de funciones celulares eléctricas y no eléctricas. Los canales de potasio se han clasificado de acuerdo con sus características biofísicas y farmacológicas. Las subclases de estos canales se han nombrado basándose en la secuencia de aminoácidos y propiedades funcionales. Son notables entre estos los canales de potasio dependientes de tensión, por ejemplo canales de potasio abiertos por tensión (por ejemplo, K_v1 , K_v2 , K_v3 , K_v4). Los subtipos dentro de estas subclases se han caracterizado según su función potencial, farmacología y distribución de células y tejidos (Chandy y Gutman, "Voltage-gated potassium channel genes" en Handbook of Receptors and Channels - Ligand and Voltage-gated Ion Channels, ed. R. A. North, 1995; Doupnik y col., Curr. Opin. Neurobiol. 5: 268, 1995). Por ejemplo, la clase K_v1 de canales de potasio se subdivide adicionalmente dependiendo de la secuencia molecular del canal, por ejemplo $K_v1.1$, $K_v1.2$, $K_v1.3$, $K_v1.4$, $K_v1.5$, $K_v1.6$, y $K_v1.7$. Pueden existir canales de K^+ abiertos por voltaje funcionales como estructuras multiméricas formadas por la asociación de subunidades idénticas o diferentes. Se cree que este fenómeno explica la amplia diversidad de canales de K^+ . Sin embargo, las composiciones de las subunidades de canales de K^+ nativos y el papel fisiológico que desempeñan los canales particulares aún no están claros en la mayoría de los casos.

Se ha mostrado que la despolarización de membrana por inhibición de $K_v1.3$ es un procedimiento eficaz para evitar la proliferación de linfocitos T y por lo tanto tiene aplicaciones en muchas afecciones autoinmunes. Se ha postulado que la inhibición de canales de K^+ en la membrana plasmática de linfocitos T humanos desempeña un papel en la inducción de membranas inmunosupresoras mediante regulación de homeostasis de Ca^{++} intracelular, que se ha descubierto que es importante en la activación de linfocitos T.

El canal de potasio abierto por tensión $K_v1.3$ se encuentra en neuronas, células sanguíneas, osteoclastos y linfocitos T. Los laboratorios de Chandy y Cahalan propusieron una hipótesis de que bloquear el canal $K_v1.3$ induciría una respuesta inmunosupresora (Chandy y col., J. Exp. Med. 160, 369, 1984; Decoursey y col., Nature, 307, 465, 1984). Sin embargo, los bloqueadores de canal de K^+ empleados en sus estudios eran no selectivos. Hasta la investigación con el péptido margatoxina, un péptido hallado en el veneno de escorpión, no existía inhibidor específico del canal $K_v1.3$ para ensayar esta hipótesis. Aunque un laboratorio (Price y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 10171, 1989) mostró que caribdotoxina bloquearía $K_v1.3$ en linfocitos T humanos, se mostró posteriormente que la caribdotoxina inhibía cuatro canales de K^+ diferentes ($K_v1.3$ y tres canales de K^+ activados por Ca^{++} de conductancia pequeña diferentes) en linfocitos T humanos, limitando el uso de esta toxina como una sonda para el papel fisiológico de $K_v1.3$ (Leonard y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 10094, 1992). La margatoxina, por otro lado, bloquea solamente $K_v1.3$ en linfocitos T y tiene actividad inmunosupresora en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*. (Lin y col., J. exp. Med, 177, 637, 1993). La utilidad terapéutica de este compuesto, sin embargo, está limitada por su potente toxicidad. Recientemente, se ha notificado una clase de compuestos que puede ser una alternativa atractiva a los fármacos anteriormente mencionados, véase por ejemplo Patentes de Estados Unidos N° 5.670.504; 5.631.282; 5.696.156; 5.679.705 y 5. 696.156. Aunque se dirigen a algunos problemas de actividad/toxicidad de los fármacos anteriores, estos compuestos tienden a ser de tamaño molecular grande y generalmente se producen por manipulación sintética de un producto natural, cuyo aislamiento es incómodo y trabajoso.

Se ha mostrado que existen anomalías inmunorreguladoras en una amplia diversidad de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes melitus de tipo I y II, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple y otros trastornos tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampollar, sarcoidosis, soriasis, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Aunque la patogenia subyacente de cada una de estas afecciones puede ser bastante diferente, tienen en común la aparición de una diversidad de auto-anticuerpos y linfocitos autorreactivos. Dicha autorreactividad puede deberse, en parte, a una pérdida de los controles homeostáticos bajo los que actúa el sistema inmune normal. De forma similar, tras un trasplante de médula ósea o de un órgano, los linfocitos huésped reconocen los antígenos de tejido ajeno y comienzan a producir anticuerpos que conducen al rechazo del injerto.

Un resultado final de un proceso autoinmune o de rechazo es la destrucción del tejido causada por células inflamatorias y los mediadores que liberan. Los agentes antiinflamatorios tales como AINE actúan principalmente bloqueando el efecto o secreción de estos mediadores pero no hacen nada para modificar la base inmunológica de la enfermedad. Por otro lado, los agentes citotóxicos, tales como ciclofosfamida, actúan de una manera no específica tal que se detienen las respuestas tanto normal como autoinmune. De hecho, los pacientes tratados con tales agentes inmunosupresores no específicos tienen tanta probabilidad de sucumbir ante la infección que ante su enfermedad autoinmune.

La ciclosporina A (CsA), que se aprobó por la FDA de Estados Unidos en 1983 es actualmente el principal fármaco usado para evitar el rechazo de órganos transplantados. En 1993, FK-506 (Prograf) se aprobó por la FDA de Estados Unidos para prevención de rechazo en trasplante de hígado. CsA y FK-506 actúan evitando que el sistema inmune del cuerpo movilice su vasto arsenal de agentes de protección natural para rechazar la proteína ajena del trasplante. En 1994, CsA se aprobó por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento deoriasis grave y se ha aprobado por agencias reguladoras Europeas para el tratamiento de dermatitis atópica. Aunque son eficaces combatiendo el rechazo de trasplante, se sabe que CsA y FK-506 provocan varios efectos secundarios no deseables incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y molestia gastrointestinal. Por lo tanto, aún sigue sin desarrollarse un inmunosupresor selectivo sin estos efectos secundarios. Los inhibidores de canal de potasio prometen ser la solución a este problema.

La fibrilación auricular (AF) y el aleteo auricular son las arritmias cardíacas más habituales en la práctica clínica y es probable que aumenten en prevalencia con el envejecimiento de la población. Actualmente, AF afecta a más de 1 millón de americanos anualmente, representa más del 5 % de todas las admisiones para enfermedades cardiovasculares y provoca más de 80.000 apoplejías cada año en los Estados Unidos. Aunque AF en pocas ocasiones es una arritmia letal, es responsable de morbilidad sustancial y puede conducir a complicaciones tales como el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva o tromboembolia. Los fármacos antiarrítmicos de Clase I y Clase III actualmente disponibles reducen la tasa de recurrencia de AF, pero son de uso limitado debido a una diversidad de efectos potencialmente adversos que incluyen proarritmia ventricular. Debido a que la terapia actual es inadecuada y está cargada de efectos secundarios, existe una clara necesidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

Los agentes antiarrítmicos de Clase III son fármacos que provocan una prolongación selectiva de la duración del potencial de acción sin depresión cardíaca significativa. Los fármacos disponibles en esta clase están limitados en número. Se ha mostrado que los ejemplos tales como sotalol y amiodarona poseen propiedades de Clase III interesantes (Singh B. N., Vaughan Williams E. M. "A Third Class of Anti-Arrhythmic Action: Effects On Atrial And Ventricular Intracellular Potentials And Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle, of MJ 1999 and AH 3747" Br. J. Pharmacol 1970; 39:675-689, y Singh B. N., Vaughan Williams E. M., "The Effect of Amiodarone, A New Anti-Anginal Drug, On Cardiac Muscle", Br J. Pharmacol 1970; 39: 657-667), pero estos no son agentes de Clase III selectivos. El sotalol también posee efectos de Clase II que pueden provocar depresión cardíaca y está contraindicado en ciertos pacientes susceptibles. Amiodarona, tampoco es un agente antiarrítmico de Clase III selectivo debido a que posee múltiples acciones electrofisiológicas y está gravemente limitado por efectos secundarios (Nademanee, K. "The Amiodarone Odyssey". J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1063-1065). Se espera que los fármacos de esta clase sean eficaces en la prevención de fibrilación ventricular. No se considera que los agentes de Clase III selectivos, por definición, provoquen depresión miocárdica o una inducción de arritmias debido a inhibición de la conducción del potencial de acción como se ha visto con agentes antiarrítmicos de Clase I.

Los agentes de Clase III aumentan la capacidad de refracción miocárdica mediante una prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco. Teóricamente la prolongación del potencial de acción cardíaco puede conseguirse potenciando las corrientes hacia dentro (es decir corrientes de Na^+ o Ca^{2+} ; denominadas en lo sucesivo I_{Na} e I_{Ca} , respectivamente) o reduciendo las corrientes de potasio (K^+) repolarizantes hacia fuera. La corriente de K^+ rectificadora retardada (I_{Kr}) es la principal corriente hacia fuera implicada en el proceso de repolarización global durante la meseta del potencial de acción, mientras que las corrientes de K^+ hacia fuera transitoria (I_{to}) y rectificadora hacia dentro (I_{K1}) son responsables de las fases inicial y terminal rápidas de repolarización, respectivamente. Estudios electrofisiológicos celulares han demostrado que I_{K} consiste en dos corrientes de K^+ farmacológica y cinéticamente distintas, I_{Kr} (de activación y desactivación rápida) e I_{Ks} (de activación y desactivación lenta) (Sanguinetti y Jurkiewicz, Two Components Of Cardiac Delayed Rectifier K^+ Current: Differential Sensitivity To Block By ClassIII Antiarrhythmic Agents, J Gen Physiol 1990, 96: 195-215). Los agentes antiarrítmicos de Clase III actualmente en desarrollo, incluyendo d-sotalol, dofetilida (Reino Unido-68.798), almokalant (H234/09), E-4031 y metanosulfonamida-N-[1'-6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil]-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidin]-6il]monocloruro, predominantemente, si no exclusivamente, bloquean I_{Kr} . Aunque, la amiodarona es un bloqueador de I_{Ks} (Balsler J. R. Bennett, P. B., Hondeghem, L. M. y Roden, D. M. "Suppression Of Time-Dependent Outward Current In Guinea Pig Ventricular Myocytes: Actions Of Quinidine And Amiodarone. Circ. Res. 1991, 69:

519-529), también bloquea I_{Na} e I_{Ca} , efectúa función tiroidea, es como un bloqueador adrenérgico no específico y actúa como un inhibidor de la enzima fosfolipasa (Nademanee, K. "The Amiodarone Odessey". J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1063-1065). Por lo tanto su procedimiento de tratamiento de arritmia es incierto. La mayoría de los agentes de Clase III que se sabe que están en desarrollo bloquean predominantemente I_{Kr} .

- 5 Se ha mostrado que la excitación reentrante (reentrada) es un mecanismo prominente que subyace en las arritmias supraventriculares en el hombre. La excitación reentrante requiere un equilibrio crítico entre velocidad de conducción lenta y periodos refractarios suficientemente breves para permitir que coexistan simultáneamente el inicio y mantenimiento de múltiples circuitos de reentrada y mantengan AF. El aumento de la capacidad de refracción miocárdica por prolongación de la duración de potencial de acción (APD), previene y/o interrumpe las arritmias reentrantes. La mayoría de los agentes antiarrítmicos de Clase III selectivos actualmente en desarrollo, tales como d-sotalol y dofetilida predominantemente, si no exclusivamente, bloquean I_{Kr} , el componente de activación rápida de I_K hallado tanto en la aurícula como en el ventrículo humano.

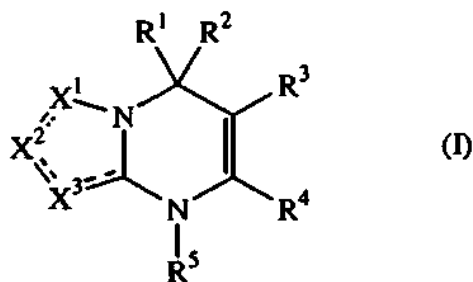
- 15 Puesto que estos bloqueadores de I_{Kr} aumentan APD y la capacidad de refracción tanto en aurículas como en ventrículos sin afectar a la conducción en sí misma, teóricamente representan agentes potencialmente útiles para el tratamiento de arritmias como AF. Estos agentes tienen una desventaja porque tienen un riesgo aumentado de proarritmia en ritmos cardiacos lentos. Por ejemplo, se han observado torsades de points cuando se utilizan estos compuestos (Roden, D. M. "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy", Am J. Cardiol, 1993; 72: 44B-49B). Este efecto exagerado a ritmos cardiacos lentos se ha denominado "dependencia de frecuencia inversa" y contrasta con las acciones independientes de frecuencia o dependientes de frecuencia (Hondegheem, L. M. "Development of Class III Antiarrhythmic Agents". J. Cardiovasc. Cardiol. 20 (Supl.2): S17-S22).

- 20 El componente de activación lenta del rectificador retardado (I_{Ks}) potencialmente supera algunas de las limitaciones de los bloqueadores de I_{Kr} asociadas con arritmias ventriculares. Debido a su cinética de activación lenta, sin embargo, el papel de I_{Ks} en la repolarización auricular puede estar limitado debido al APD relativamente corto de la aurícula. En consecuencia, aunque los bloqueadores de I_{Ks} pueden proporcionar una clara ventaja en el caso de arritmias ventriculares, su capacidad para afectar a SVT se considera mínima.

- 30 Se cree que la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida (I_{Kur}) representa el homólogo nativo a un canal de potasio clonado designado Kv1.5 y, aunque está presente en la aurícula humana, parece estar ausente en el ventrículo humano. Además, debido a su rapidez de activación e inactivación lenta limitada, se cree que I_{Kur} contribuye significativamente a la repolarización en la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueador específico de I_{Kur} , que es un compuesto que bloquea Kv1.5, superaría el defecto de otros compuestos prolongando la capacidad de refracción mediante el retardo de la repolarización en la aurícula humana sin provocar los retardos en la repolarización ventricular que subyacen en la arritmogenia después de despolarizaciones y síndrome de QT largo adquirido observado durante tratamiento con los fármacos de Clase III actuales.

- 35 En miocitos auriculares humanos intactos se ha identificado una corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur} que también se conoce como la corriente hacia fuera prolongada, I_{sus} o I_{so} , y esta corriente tiene propiedades y cinética idénticas a las expresadas por el clon de canal de K^+ humano (hKv1.5, HK2) cuando se aísla de corazón humano y se expresa de forma estable en líneas celulares humanas (HEK-293). (Wang y col., 1993, Circ Res 73: 1061-1076; Fedida y col., 1993, Circ Res 73: 210-216; Snyders y col., 1993, J Gen Physiol 101: 513-543) y clonadas originalmente de cerebro de rata (Swanson y col., 10, Neuron 4: 929-939). Aunque están disponibles ahora diversos agentes antiarrítmicos en el mercado, no se han obtenido los que tienen tanto eficacia satisfactoria como un alto margen de seguridad. Por ejemplo, los agentes antiarrítmicos de Clase I de acuerdo con el esquema de clasificación de Vaughan-Williams ("Classification Of Antiarrhythmic Drugs: In: Cardiac Arrhythmias, editado por: E. Sandoe, E. Flensted-Jensen, K. Olesen; Suecia, Astra, Sodertalje, pág. 449-472, 1981) que provocan una inhibición selectiva de la máxima velocidad del tramo ascendente del potencial de acción (v_{max}) son inadecuados para evitar la fibrilación ventricular. Además, tienen problemas con respecto a seguridad, concretamente provocan una depresión de la contractilidad miocárdica y tienen tendencia a inducir arritmias debido a una inhibición de la conducción de impulsos. Los bloqueadores de beta adrenorreceptores y antagonistas de calcio que pertenecen a las Clases II y IV, respectivamente, tienen un defecto porque sus efectos están limitados a un cierto tipo de arritmia o están contraindicados debido a sus propiedades cardiaco depresivas en ciertos pacientes con enfermedad cardiovascular. Su seguridad, sin embargo, es mayor que la de los genes antiarrítmicos de Clase I.

- 55 La presente invención proporciona compuestos de dihidropirimidina heterocíclicos de la siguiente fórmula I, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos, útiles como inhibidores de función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ abiertos por tensión, más especialmente inhibidores $K_v1.5$ que se han unido a la corriente de K^+ rectificadora retardada de activación ultrarrápida I_{Kur}) para el tratamiento de trastornos tales como arritmia y trastornos asociados a I_{Kur} :



en la que

X^1, X^2 y X^3

se seleccionan independientemente entre N, NR^6 , $(CR^7)_q$, $(CHR^7)_q$, o $C=O$, en la que los enlaces que conectan X^1 , X^2 y X^3 a átomos adyacentes pueden ser enlaces sencillos o dobles que forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 7 miembros;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7

son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente entre grupos de fórmula $-(CH_2)_n-(Z^1)_m-(CH_2)_p-Z^2$; o

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5

pueden, en uno o más pares de dos (tal como R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^2 y R^3 , R^3 y R^4 o R^4 y R^5), junto con los átomos a los que están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido; o

R^6 y R^7

pueden, en uno o más pares de dos (tal como R^6 y R^7 , R^6 y R^6 , o R^7 y R^7), junto con los átomos a los que están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

Z^1

es $-CZ^3Z^4$ -, $-O$ -, $-NZ^3$ -, $-S$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)Z^3$ -, $-C(O)NZ^4$ -, $-C(S)$ -, $-C(=NOZ^3)$ -, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

Z^2

es hidrógeno, $-OZ^5$ -, $-OC(O)Z^5$ -, $-NZ^5-C(O)-Z^6$ -, $-NZ^5-CO_2-Z^6$ -, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$ -, $-NZ^5Z^6$ -, $-NO_2$ -, halo, $-CN$ -, $-C(O)Z^5$ -, $-CO_2Z^5$ -, $-C(S)Z^5$ -, $-C(=NOZ^5)Z^6$ -, $-C(O)NZ^5Z^6$ -, $-C(S)NZ^5Z^6$ -, $-SZ^5$ -, $-SOZ^5$ -, $-SO_2Z^5$ -, $-SO_2NZ^5Z^6$ -, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo (tal como heteroarilo) o heterociclo sustituido;

Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 y Z^7

son independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 y Z^7

pueden, en uno o más pares de dos (tal como Z^3 y Z^4 , Z^5 y Z^6 o Z^6 y Z^7), junto con los átomos a los que están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

n y p

se seleccionan independientemente entre números enteros de 0 a 10, en la que m es 0, cuando m es 0, p también es 0;

m

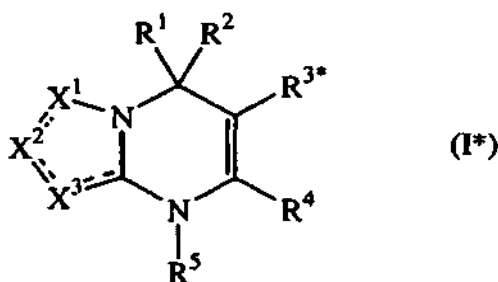
es un número entero seleccionado entre 0 ó 1; y

q

es un número entero seleccionado entre 1 a 3,

La presente invención proporciona nuevos procedimientos para la prevención y tratamiento de arritmias y trastornos asociados con I_{Kur} que emplean uno o más compuestos de fórmula I, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la prevención y tratamiento selectivo de arritmias supraventriculares.

Además, los compuestos de fórmula I, así como los enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos son nuevos compuestos, incluyendo compuestos de fórmula I* y sales de los mismos:



en la que

$X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^4$ y R^5 son como se han definido anteriormente;

R^{3*} es $-OZ^5$, $-OC(O)-Z^5$, $-NZ^5-C(O)_2-Z^6$, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$, $-NZ^5Z^6$, $-(C=NOZ^5)Z^6$, $-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(S)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-SZ^5$, $-SOZ^5$, $-SO^2Z^5$, $-SO_2NZ^5Z^6$, $-C(O)Z^{3*}-Z^{2*}$, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

Z^{2*} es distinto de hidrógeno cuando Z^{3*} es heterociclo;

Z^{3*} es heterociclo o heterociclo sustituido;

Z^{5*} es alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

y Z^{6*} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, con la condición de que Z^{6*} no sea hidrógeno cuando Z^{5*} sea cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o bencilo no sustituido;

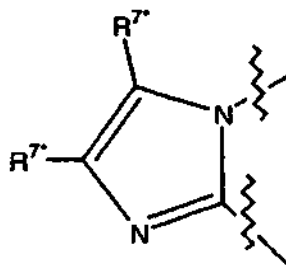
o Z^{5*} y Z^{6*} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, con la condición de que Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos piperidinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido o morfolinilo no sustituido, y además con la condición de que cuando

(i) cada uno de R^1 y R^5 sea hidrógeno; y

(ii) R^2 sea arilo o arilo sustituido; y

(iii) R^4 sea arilo heterociclo-sustituido; y

(iv) X^1, X^2 y X^3 formen el anillo



en la que R^{7*} es H o alquilo

Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos piperazinilo no sustituido o piperazinilo N-alquilo sustituido;

Compuestos preferidos

Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos, en la que uno o más, y especialmente cada uno de $X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^3, R^4$ y R^5 se seleccionan entre las siguientes definiciones, son compuestos preferidos de la presente invención:

R^1 es hidrógeno;

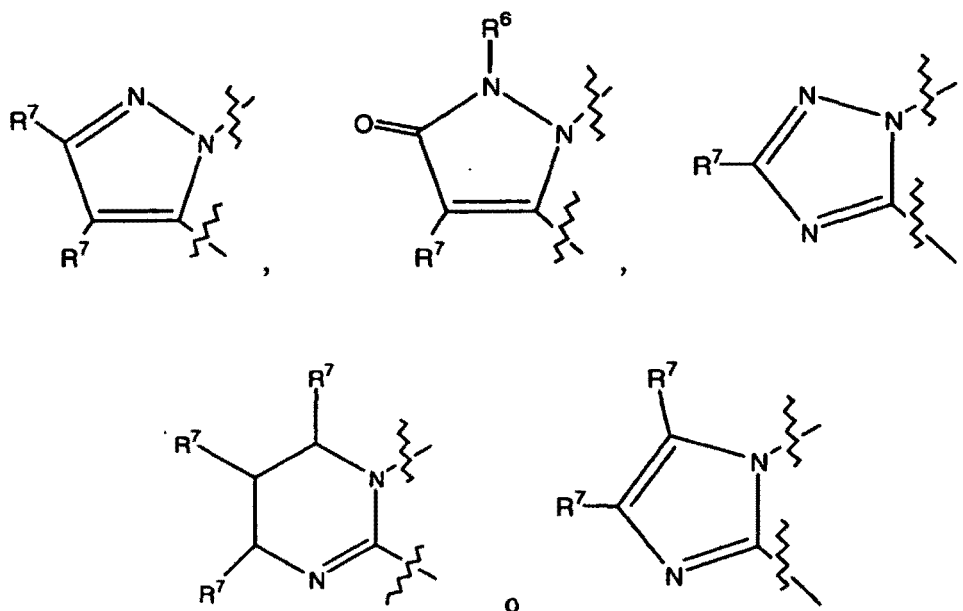
R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido;

R^3 es $-(CH_2)_n-Z^2$, $-(CH_2)_n-C(O)Z^3-(CH_2)_p-Z^2$, o $-(CH_2)_n-C(O)NZ^4-(CH_2)_p-Z^2$;

R^4 es alquilo o alquilo sustituido; y

R^5 es hidrógeno, o $-(CH_2)_n-Z^2$; y

X^1, X^2 y X^3 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado entre:

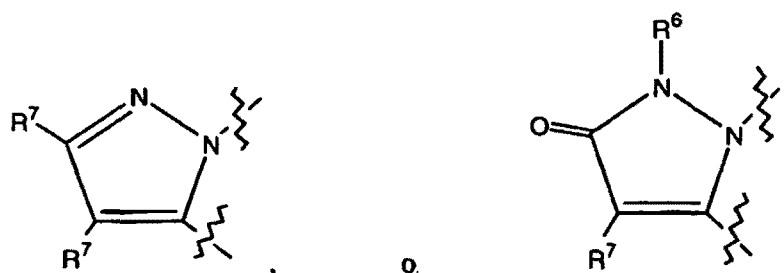


en las que R^6 y/o R^7 son los mismos o diferentes, como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos en la que uno o más, y especialmente cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan entre las siguientes definiciones, son compuestos más preferidos de la presente invención:

- 5
- R^1 es hidrógeno;
 - R^2 es arilo (especialmente en la que arilo es fenilo), arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido;
 - R^3 es $-(CH_2)_n-Z^2$, $-(CH_2)_n-C(O)Z^3-(CH_2)_p-Z^2$, o $-(CH_2)_n-C(O)NZ^4-(CH_2)_p-Z^2$ en la que
 - 10 Z^2 se selecciona entre $-C(O)NZ^5Z^6$, $-CO_2Z^5$, $-SO_2Z^5$, $-NZ^5Z^6$, $-NZ^5CO_2Z^6$, $-NZ^5C(O)Z^6$, $-OZ^5$, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilo o alquilo sustituido;
 - Z^3 es heterociclo o heterociclo sustituido; y
 - n y p se seleccionan independientemente entre números enteros de 0 a 3;
 - R^4 es alquilo o alquilo sustituido;
 - 15 R^5 es hidrógeno, o $-(CH_2)_n-Z^2$, en la que Z^2 se selecciona entre $-C(O)NZ^5Z^6$, $-CO_2Z^5$, $-NZ^5Z^6$, arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido; y

X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado entre:



20 Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos, en la que uno o más, y especialmente cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan entre las siguientes definiciones, son los compuestos más preferidos de la presente invención:

R^1 es hidrógeno;

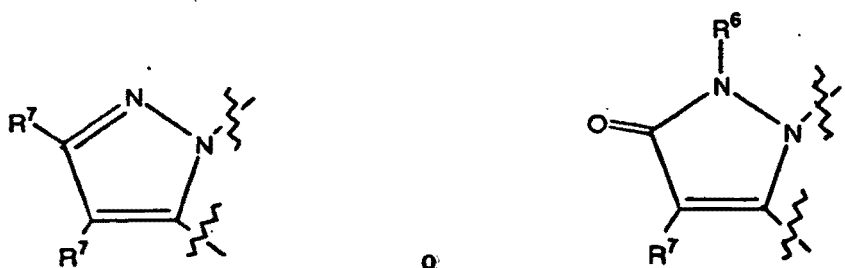
R² es arilo (especialmente en las que arilo es fenilo), arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido;

R³ es heterociclo o heterociclo sustituido, -C(O)NZ⁵Z⁶, -C(O)Z³-CON⁵Z⁶, -C(O)Z³-Z², o -C(O)Z³-CO₂Z⁵, en las que Z³ es heterociclo o heterociclo sustituido, y Z² es arilo o arilo sustituido;

5 R⁴ es alquilo (especialmente alquilo inferior) o alquilo sustituido (especialmente alquilo halo-sustituido o alquilo alcoxi-sustituido);

R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y

X¹, X² y X³, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado entre:



10 en las que

R⁶ es H o C(O)Z⁵, donde Z⁵ es alquilo o carbociclo; y

R⁷ se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquilo sustituido (especialmente halo-sustituido), halo, o CN.

15 Las siguientes son definiciones de términos usados en esta presente memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica en el presente documento a ese grupo o término a lo largo de la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

20 Los términos "alk" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Los grupos alquilo inferior, es decir, grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, son generalmente los más preferidos. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituido con uno o más grupos (tales como por grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc.

25 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono a carbono (cis o trans), tal como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc.

30 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tal como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tales como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc.

40 Los términos "ar" o "arilo" se refieren a grupos que contienen anillos homocíclicos aromáticos (es decir, hidrocarburo) mono-, bi- o tricíclicos que tienen preferentemente de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un grupo arilo preferido. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituido con uno o más grupos (tales como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente

5 seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo, (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc., en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

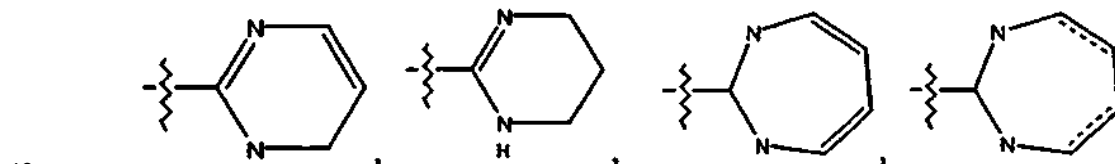
10 Los términos "cicloalquilo" y "cicloalqueno" se refieren a grupos de anillos mono-, bi- o tri-homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados. El término "cicloalqueno" incluye sistemas de anillos bi- y tricíclicos que no son aromáticos en conjunto, pero contienen porciones aromáticas (por ejemplo, fluoreno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno y similares). Los anillos de grupos cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiró. Las expresiones "cicloalquilo sustituido" y "alqueno sustituido" se refieren, respectivamente, a grupos cicloalquilo y cicloalqueno sustituidos con uno o más grupos (tales como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc.

20 Los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "grupo carbocíclico" se refieren tanto a grupos cicloalquilo como cicloalqueno. Las expresiones "carbociclo sustituido", "carbocíclico sustituido" o "grupo carbocíclico sustituido" se refieren a grupos carbociclo o carbocíclicos sustituidos con uno o más grupos que se describen en la definición de cicloalquilo y cicloalqueno.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

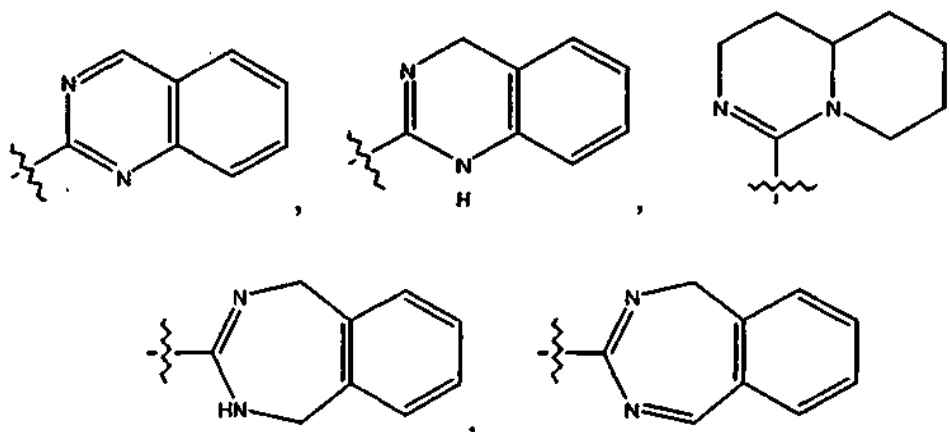
25 Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros tricíclicos de 10 a 20 miembros, preferentemente que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o el sistema de anillos. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos puede estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiró.

35 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidino, piridilo, pirazinilo, pirimidino, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano, tetrazolo, triazolilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno,



y similares.

45 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotieno, quinuclidino, quinolino, tetrahydroisoquinolino, isoquinolino, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurano, dihydrobenzofurano, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolpiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilo (tales como, 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiralquilo (tales como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo) y hexahydroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

- 5 Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a heterociclo, heterocíclico y grupos heterociclo sustituidos con uno o más grupos (tales como por los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R¹), preferentemente seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido),
 10 alcanolilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc., en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

- 15 El término "alcanolilo" se refiere a un grupo alquilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir -C(O)-alquilo). De forma análoga, el término "arolilo" se refiere a un grupo arilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-arilo).

A lo largo de toda la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

- 20 Los compuestos de fórmula I forman sales que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula I en el presente documento se entiende que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico como un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se
 25 incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o
 30 en un medio acuoso seguido de liofilización.

- Los compuestos de fórmula I que contienen un resto básico pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclohexanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro ácido), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinato, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

- Los compuestos de fórmula I que contienen un resto ácido pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales

como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

- 5 Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

- 10 También se contemplan en el presente documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que, tras su administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procedimientos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula I, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de fórmula I son preferentemente hidratos.

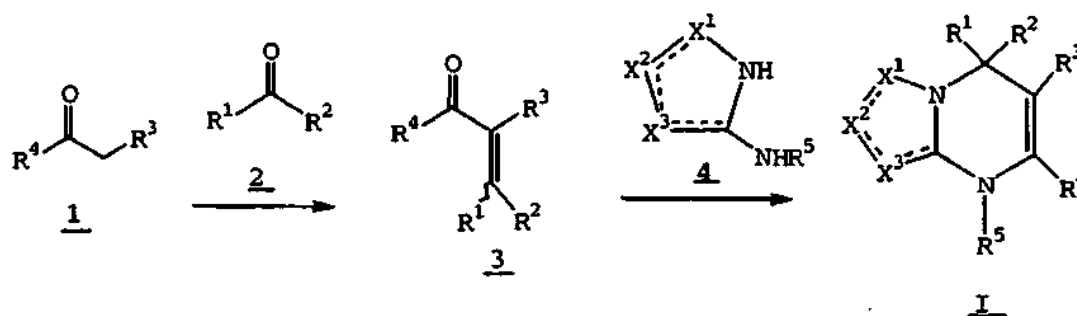
- 15 En la medida en que los compuestos de fórmula I, y sales de los mismos, puedan existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas son contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

- 20 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes R y Z, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, u otros seleccionados, estereoisómeros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974.

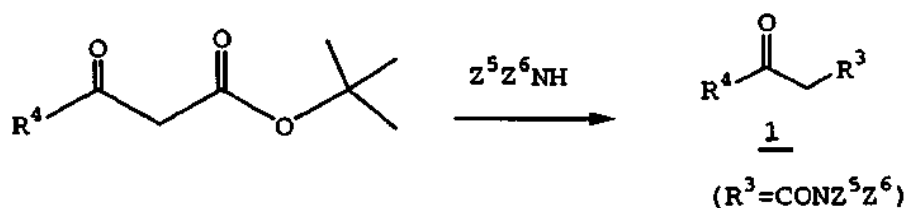
Los términos "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden referirse a realizaciones ejemplares y no limitan el alcance de la presente invención.

25 Esquemas

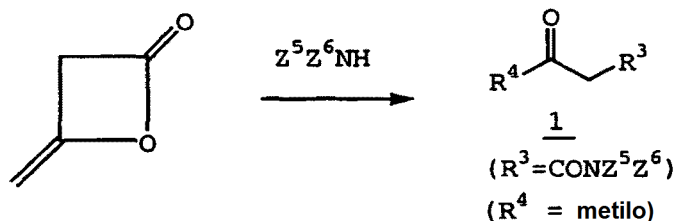
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse usando la secuencia de etapas descrita a continuación.



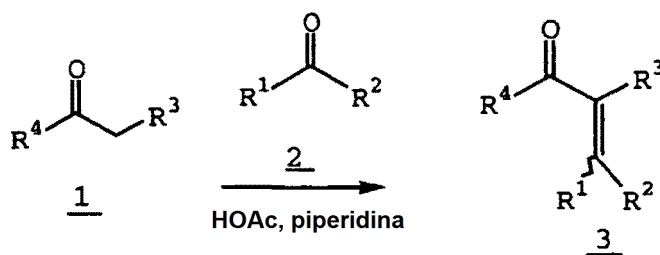
- 30 Los compuestos 1, 2 y 4 usados en esta preparación están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 en la que $R^3 = \text{CONZ}^5\text{Z}^6$ pueden prepararse mediante el procedimiento de Witzeman (JOC 1991, 56(5), 1713) que implica calentar una amina y un t-butoxi- β -cetoéster puro o en un disolvente adecuado (xilenos, tolueno, etc.)



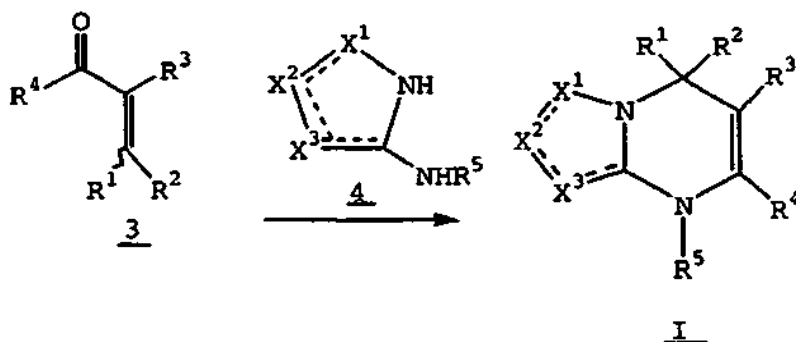
Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula 1 en la que $R^4 = \text{metilo}$ y $R^3 = \text{CONZ}^5\text{Z}^6$ por reacción de una amina con diceteno en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a temperaturas entre -100-22 °C.



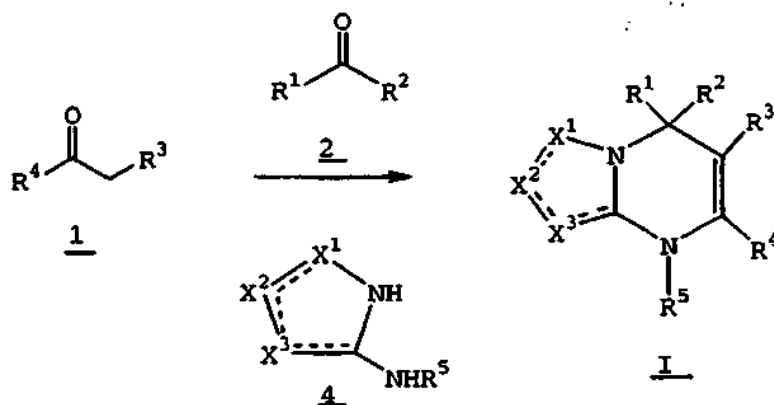
- 5 Los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse mediante la modificación de la condensación de Knoevenagel. Por ejemplo, la condensación de un compuesto de fórmula 1 y un compuesto de fórmula 2 a temperaturas entre 22-170 °C en disolventes, tales como tolueno o dimetilformamida en presencia de un ácido, tal como ácido acético y una base, tal como piperidina con la retirada de agua generada durante la reacción por el uso de tamices moleculares de 4 Å secos o un purgador Dean-Stark proporciona compuestos de fórmula 3 en forma de una mezcla de estereoisómeros cis y trans.



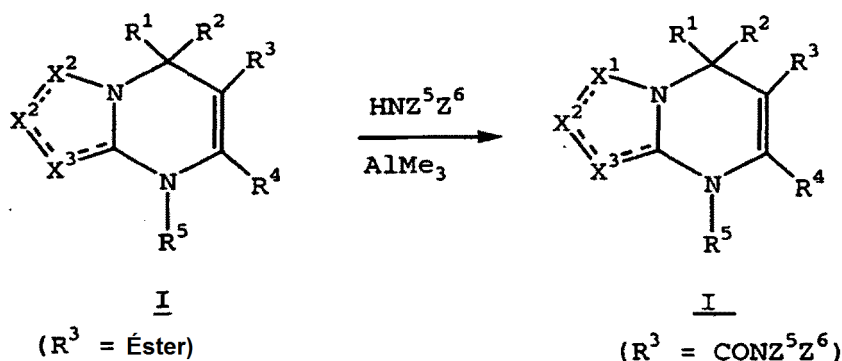
- 10 Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse mediante condensación de los compuestos de fórmula 3 con compuestos de fórmula 4 calentando a temperaturas entre 30-150 °C en disolventes alcohólicos, tales como etanol o propanol o calentando entre 30-150 °C en un disolvente, tal como dimetilformamida y en presencia de una base, tal como acetato sódico.



- 15 Los compuestos de fórmula I en la que $R^3 = \text{éster}$ pueden prepararse por condensación de los compuestos de fórmula 1, fórmula 2 y los heterociclos de fórmula 4 por calentamiento entre temperaturas de 30-150 °C en presencia de una base, tal como carbonato sódico o bicarbonato sódico en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida.



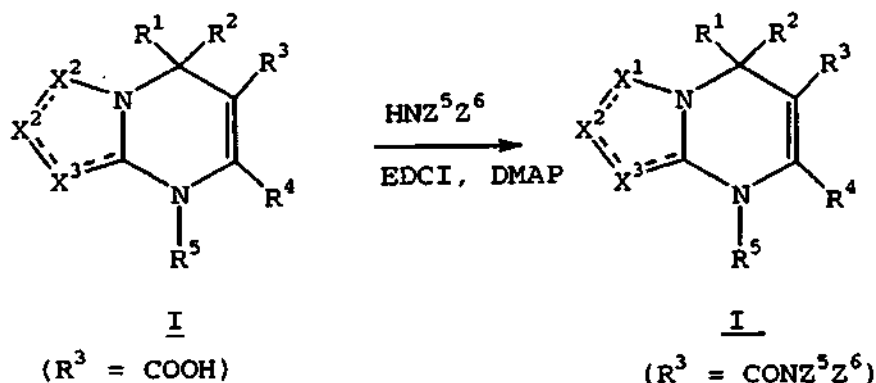
Los compuestos de fórmula I en la que R^3 = amida pueden prepararse tratando compuestos de fórmula I en la que R^3 = éster con una amina adecuada y trimetilaluminio en un disolvente tal como tolueno a temperaturas entre 0-150 °C.



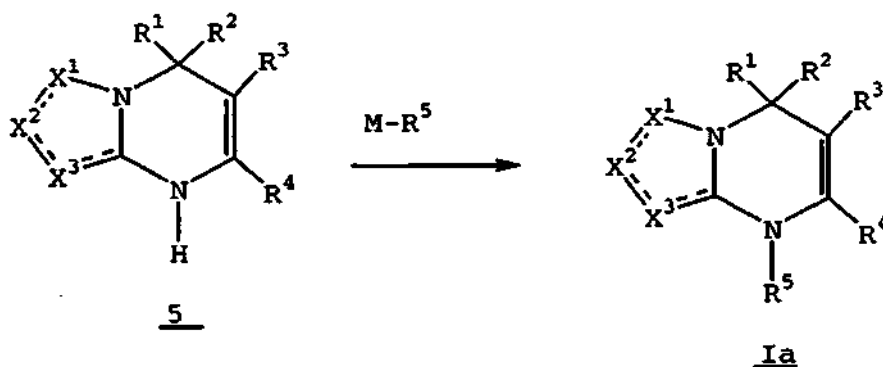
5

Los compuestos de fórmula I en la que R^3 = amida también puede prepararse condensando los compuestos de fórmula I en la que R^3 = COOH con una amina adecuada mediante procedimientos de amidación bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula I en la que R^3 = COOH con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente tal como diclorometano proporciona los compuestos de fórmula I en la que R^3 = amida.

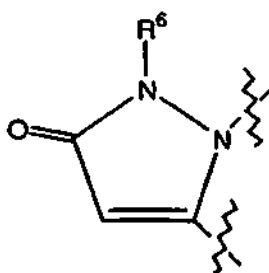
10



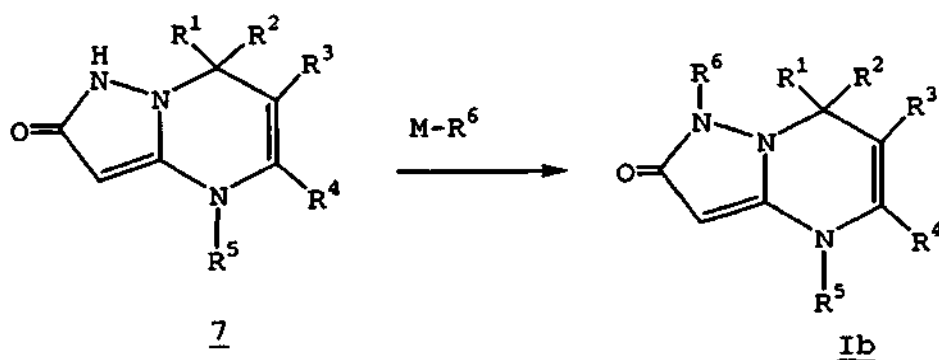
Los compuestos de fórmula I en la que R^5 es un sustituyente distinto de hidrógeno pueden formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 5 con una especie reactiva $M-R^5$ de tal forma que se obtenga un compuesto de fórmula Ia, en la que M es Cl, Br, OR etc., y R^5 es como se ha definido anteriormente (distinto de hidrógeno).



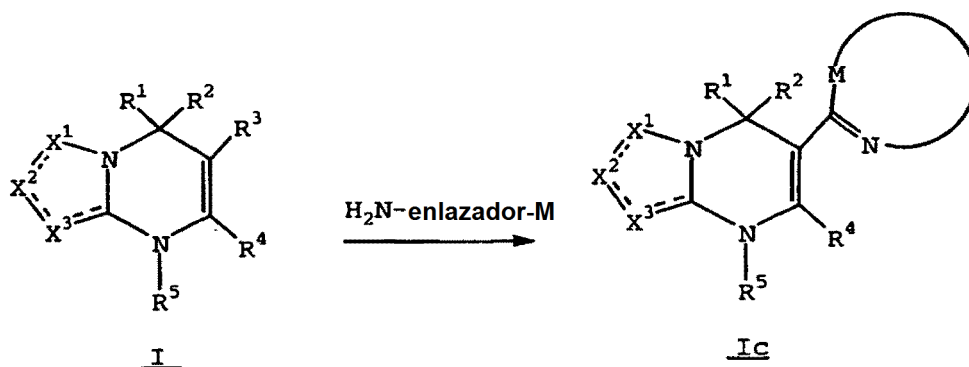
Los compuestos de fórmula I, en la que X^1 , X^2 y X^3 forman un anillo de la estructura



5 en la que R^6 es un sustituyente distinto de hidrógeno pueden formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 7 con una especie reactiva $M-R^6$ de tal forma que se obtenga un compuesto de fórmula **Ib** en la que M sea Cl, Br, OR, etc. y R^6 sea como se ha definido anteriormente.



10 Los compuestos de fórmula **Ic** en la que R^3 es un heterociclo que contiene amino pueden formarse por condensación de compuestos de fórmula I en la que R^3 es un ácido o éster con una amina que se une a través de un enlazador a M. M puede ser NH_2 , NHR , SH o OH . La unidad enlazadora puede seleccionarse de tal forma que se formen heterociclos no sustituidos, sustituidos o condensados.



R³ = Éster o Ácido

Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención a partir de los compuestos obtenidos mediante los procedimientos que se han descrito anteriormente a través de la conversión de los grupos sustituyentes en otra funcionalidad mediante los procedimientos habituales de síntesis química, como se ilustra en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmula I que contienen centros quirales pueden obtenerse de forma no racémica mediante síntesis no racémica o resolución mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos que no son racémicos se denominan "quiral" en los ejemplos.

En los ejemplos que se describen a continuación puede ser necesario proteger la funcionalidad reactiva, tal como grupos hidroxilo, amino, tio o carboxi, en la que estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. La introducción y eliminación de los grupos protectores son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo véase (Green, T. W. en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, 1991).

Utilidad

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la subfamilia de K_v1 de canales de K⁺ abiertos por tensión, y como tales son útiles en el tratamiento y/o prevención de diversos trastornos: arritmias cardíacas, incluyendo arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de isquemia cardíaca y uso como agentes de control del ritmo cardíaco; angina de pecho incluyendo alivio de síntomas de Prinzmetal, síntomas vasoespásticos y síntomas variantes; trastornos gastrointestinales incluyendo esofagitis de reflujo, dispepsia funcional, trastornos de la motilidad (incluyendo estreñimiento y diarrea) y síndrome del intestino irritable; trastornos de músculo liso vascular y visceral incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de diéstrés respiratorio del adulto, enfermedad vascular periférica (incluyendo claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmo cerebral y coronario y enfermedad de Raynaud; enfermedad inflamatoria e inmunológica incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, rechazo de injertos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos proliferativos celulares incluyendo reestenosis y cáncer (incluyendo leucemia); trastornos del sistema auditivo; trastornos del sistema visual incluyendo degeneración macular y cataratas; diabetes incluyendo retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética; enfermedad muscular incluyendo miotonía y debilitamiento; neuropatía periférica; trastornos cognitivos; migraña; pérdida de memoria incluyendo Alzheimer y demencia; disfunción motora mediada por SNC incluyendo enfermedad de Parkinson y ataxia; epilepsia; y otros trastornos mediados por canales de iones.

Como inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K⁺ abiertos por tensión de la presente invención son útiles para tratar una diversidad de trastornos incluyendo resistencia por trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante de médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, uveítis de diabetes de tipo I, diabetes mellitus de aparición juvenil o aparición temprana, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreicas, liquen plano, pénfigo, pénfigoide ampollar, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial corneal, leucoma corneal, pénfigo ocular, escleritis ulcerosa de Mooren, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma de polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis,

5 enfermedades isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas y enfermedades mediadas por leucotrieno B₄ enfermedades de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eczema, nefritis intersticial, síndrome de Good-pasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia de glóbulos rojos pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia idiopática púrpura, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritropiasa, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de linfocitos T cutáneos, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinófila, lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar, tejido óseo dental, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculina o alopecia senil evitando la depilación o proporcionando germinación del pelo y/o promoviendo la generación de pelo y crecimiento de pelo, distrofia muscular; Piodermia y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de reperusión por isquemia de órganos que se produce tras conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno en los pulmones o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina de la córnea, dermatitis de eritema multiforme, dermatitis ampollar de IgA lineal y dermatitis del cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por polución ambiental, envejecimiento, carcinógenos, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria de colangitis esclerosante, resección de hígado parcial, necrosis de hígado aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis de virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "crónica en fase aguda", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por CMVH, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Los compuestos de la presente invención son agentes antiarrítmicos que son útiles en la prevención y tratamiento (incluyendo alivio parcial o cura) de arritmias. Como inhibidores de K_v1.5 los compuestos dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles en la prevención selectiva y tratamiento de arritmias supraventriculares tales como fibrilación auricular y aleteo auricular. Por "prevención selectiva y tratamiento de arritmias supraventriculares" se entiende la prevención o tratamiento de arritmias supraventriculares en las que la relación de la prolongación del periodo refractario eficaz auricular con la prolongación del periodo refractario eficaz ventricular es mayor de 1:1. Esta relación es preferentemente mayor de 4:1, más preferentemente mayor de 10:1 y más preferentemente tal que la prolongación del periodo de respuesta refractario eficaz auricular se consigue sin prolongación significativamente detectable del periodo refractario eficaz ventricular.

Además, los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean I_{Kur}, y por lo tanto pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de todas las afecciones asociadas con I_{Kur}. Una "afección asociada con I_{Kur}" es un trastorno que puede prevenirse, aliviarse parcialmente o curarse por la administración de un bloqueador de I_{Kur}. Se sabe que el gen de Kv1.5 se expresa en tejido del estómago, tejido intestinal/de colon, la arteria pulmonar y las células beta pancreáticas. Por lo tanto, la administración de un bloqueador de I_{Kur} podría proporcionar un tratamiento útil para trastornos tales como: esofagitis de reflujo, dispepsia funcional, estreñimiento, asma y diabetes. Adicionalmente, se sabe que Kv1.5 se expresa en la hipófisis anterior. Por lo tanto, la administración de un bloqueador de I_{Kur} podría estimular la secreción de la hormona de crecimiento. Los inhibidores de I_{Kur} pueden ser útiles adicionalmente en trastornos proliferativos celulares tales como leucemia y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

La presente invención proporciona de este modo procedimientos para la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos posteriormente pueden emplearse con los compuestos de la invención en los presentes procedimientos. En los procedimientos de la presente invención, tal otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula I o sales de los mismos capaces de prevenir o tratar uno o más de los trastornos anteriormente mencionados en una cantidad eficaz para ello y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe posteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como

solución o suspensión inyectable estéril acuosa o no acuosa); por vía nasal tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. Puede conseguirse liberación inmediata o liberación prolongada mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. En el caso en el que los compuestos de fórmula I se administran para evitar o tratar arritmias, los compuestos pueden administrarse para conseguir conversión química a ritmo sinusal normal o pueden usarse opcionalmente junto con cardioconversión eléctrica.

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de viscosidad y edulcorantes o agentes saporíferos tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula I también pueden suministrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos compuestos por compresión o comprimidos liofilizados son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen las que formulan el presente compuesto o compuestos con diluyentes de rápida solución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbpol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la materia.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónica u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un adulto humano de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que pueden administrarse en una dosis sencilla o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a los trastornos anteriormente mencionados.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados u otros trastornos, incluyendo: otros agentes antiarrítmicos tales como agentes de Clase I (por ejemplo, propafenona), agentes de Clase II (por ejemplo, carvadiol y propranolol), agentes de Clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida), agentes de Clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropsetron) y dronedarona; bloqueadores del canal de calcio (tanto de tipo L como de tipo T) tales como diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo; inhibidores de Ciclooxygenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2) tales como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, celebrex, vioxx y AINE; agentes antiplaquetarios tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y

tirofiban), antagonistas de P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), aspirina e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona; agentes antihipertensores tales como bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de A II (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265), antagonista Dual de ET/All (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopeptidasa, (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos y combinaciones de tales agentes antihipertensores; agentes antitrombóticos/trombolíticos tales como activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores de factor VIIa inhibidores de factor Xa, inhibidores de trombina (por ejemplo, hirudina y argatroban), inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de α 2-antiplasmina, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado y activadores de plasminógeno de glándula salival o animal; anticoagulantes tales como warfarina y heparinas (incluyendo heparinas de bajo peso molecular y no fraccionadas tales como enoxaparina y dalteparina); inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); otros agentes reductores de colesterol/lípidos tales como inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos y secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, questrano); agentes antiproliferativos tales como ciclosporina A, taxol, FK 506 y adriamicina; agentes antitumorales tales como taxol, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino; agentes antidiabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (es decir, glucoavance), tiozolidinedionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de aP2 e inhibidores de DP4; miméticos tiroideos (incluyendo antagonistas del receptor tiroideo) (por ejemplo, tirotopina, politiroides, KB-130015 y dronedarona); antagonistas del receptor de Mineralocorticoides tales como espironolactona y eplerinona; secretagogos de la hormona del crecimiento; agentes antiosteoporosis (por ejemplo alendronato y raloxifeno); agentes de terapia de reemplazo hormonal tales como estrógeno (incluyendo estrógenos conjugados en premarin) y estradiol; antidepresivos tales como nefazodona y sertralina; agentes anti ansiedad tales como diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxicina; anticonceptivos orales; agentes antiúlceras y enfermedad de reflujo gastroesofágico tales como famotidina, ranitidina y omeoprazol; agentes antiobesidad tales como orlistat; glucósidos cardiacos incluyendo digitálico y uabaína; inhibidores de fosfodiesterasa incluyendo inhibidores de PDE III (por ejemplo cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona y dexametasona; y otros agentes antiinflamatorios tales como enbrel.

Los otros agentes terapéuticos anteriores cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

Se conocen bien en la técnica ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de $I_{K_{ur}}$ y se describe en referencias tales como J. Gen. Physiol. Abr; 101(4): 513-43, y Br. J. Pharmacol. 1995 May; 115(2): 267-74.

También se conocen bien en la técnica ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de otros miembros de la subfamilia K_v1 . Por ejemplo, la inhibición de $K_v1.1$, $K_v1.2$ y $K_v1.3$ puede medirse usando procedimientos descritos por Grissmer S, y col., Mol Pharmacol 1994 Jun; 45(6): 1227-34. La inhibición de $K_v1.4$ puede medirse usando procedimientos descritos por Petersen KR, y Nerbonne JM, Pflugers Arch 1999 Feb; 437(3): 381-92. La inhibición de $K_v1.6$ puede medirse usando procedimientos descritos por Bowlby MR, y Levitan IB, J Neurophysiol 1995 Jun; 73(6): 2221-9. Y la inhibición de $K_v1.7$ puede medirse usando procedimientos descritos por Kalman K, y col., J Biol Chem 1998 Mar 6; 273(10):5851-7.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención demuestran actividad en ensayos de K_v1 tales como los descritos anteriormente.

Todos los documentos citados en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y procedimiento de fabricar y usar la invención y son ilustrativos en lugar de limitantes. Debe apreciarse que pueden existir otras realizaciones que entren dentro del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma. Las abreviaturas empleadas en el presente documento se definen a continuación.

CDI = carbonil diimidazol
 DCM = diclorometano

DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = dimetilformamida

DMPU = 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona

EDCI (o EDC) = Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

5 M+H = masa monoisotópica más un protón

Et = etilo

h = horas

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

HOBT = hidroxibenzotriazol

10 CL/EM = cromatografía líquida/espectrometría de masas

Me = metilo

min = minutos

EM = espectrometría de masas

NaOAc = acetato sódico

15 Ph = fenilo

PPA = ácido polifosfórico

Pr = propilo

Py = piridina

PyBrOP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio

20 TA = temperatura ambiente

Tr = tiempo de retención

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

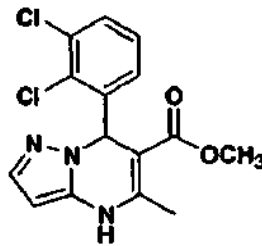
TLC = cromatografía de capa fina

25 THF = tetrahidrofurano

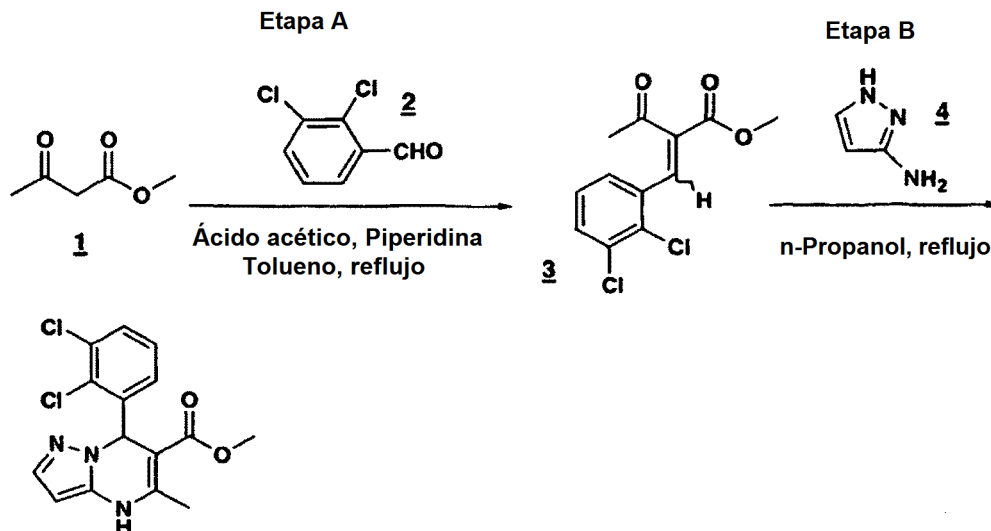
TMSOTf = trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



30 Procedimiento:

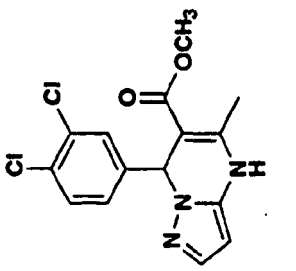
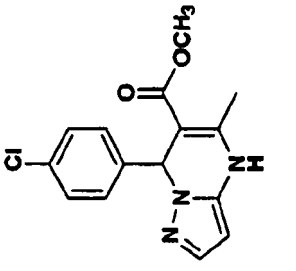


5 **Etapa A:** Una mezcla de acetoacetato de metilo **1** (5 ml, 46 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído **2** (8,1 g, 46 mmol), piperidina (1,1 ml, 12 mmol) y ácido acético (0,6 ml, 11 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche con la retirada azeotrópica de agua a través de un purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH acuoso (1 M), HCl acuoso (1 M), agua y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 33%/hexanos) para dar 10,8 g (rendimiento del 85%) del compuesto **3** en forma de una mezcla de diastereómeros. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min (MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%-MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Diastereómero A, Tr = 3,51 min, (53%) Diastereómero B, Tr = 3,70 min (45%). EM (M+H: 273).

10 **Etapa B:** Una mezcla del compuesto **3** (5 g, 18,3 mmol), 3-aminopirazol **4** (1,5 g, 18,3 mmol) en 1-propanol (60 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 1,25 g (20%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5%/diclorometano) para dar 1,62 g más (26%) del compuesto del título. Rendimiento combinado 2,87 g (46%). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min (MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%-MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,38 min, (puro al 96%). EM (M+H: 338). RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,98 (1H, s ap.), 7,15 (3H, m), 6,91 (1H, s), 5,52 (1H, s ap.), 3,61 (3H, s), 2,39 (3H, s).

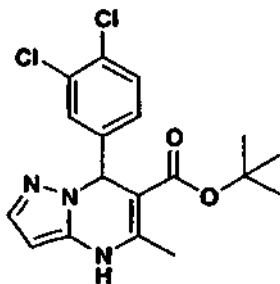
20 Ejemplos 2 y 3

Los compuestos de los Ejemplos 2 y 3, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1.

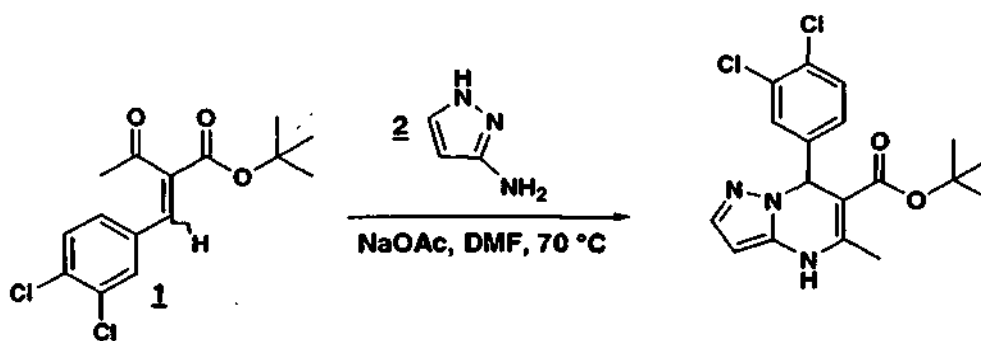
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
2		éster metílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	338
3		éster metílico del ácido 7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	303

Ejemplo 4

1,1-dimetiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento 1:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó condensando t-butoxiacetato y 2,4-diclorobenzaldehído como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa A.

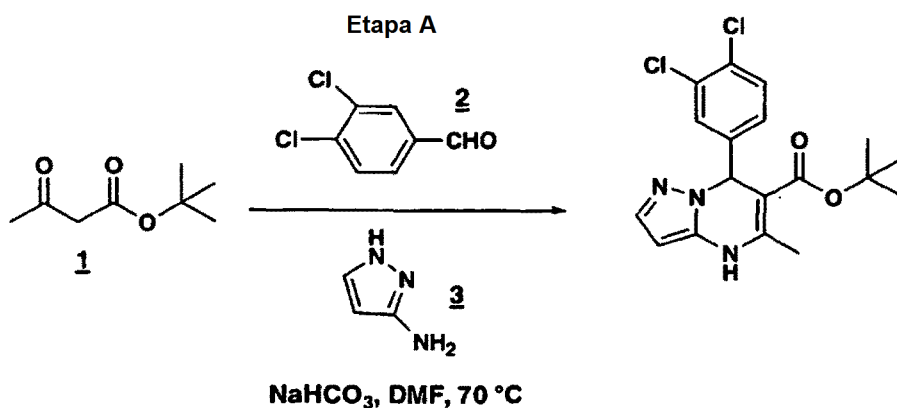
Compuesto del Título: Una mezcla del compuesto **1** (44,4 g, 141 mmol), 3-aminopirazol **2** (17,6 g 212 mmol) y acetato sódico (46,3 g, 564 mmol) en dimetilformamida (300 ml) se agitó a 70 °C durante una noche (17 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con agua (se añadió una pequeña cantidad de metanol a emulsiones de separación que se formaron) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se formó un precipitado. El precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo, éter etílico y hexanos y se secó para dar 8,93 g. Las aguas madre se concentraron para dar una segunda extracción del precipitado de 9,32 g. El análisis por CL/EM indicó que los precipitados no eran puros. Los precipitados se combinaron, se disolvieron en diclorometano y se concentraron sobre suficiente gel de sílice de tal forma que se obtuvo un polvo fluido. El polvo resultante se cargó sobre una columna de cromatografía rellena previamente con gel de sílice y diclorometano. La elución con diclorometano al 100% se siguió de metanol al 3%/diclorometano proporcionó 15,1 g (rendimiento del 29%) del compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min (MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%-MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 4,63 min, (puro al 97%). EM (M+H: 380). RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,41 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2 Hz), 7,08 (1H, m), 6,21 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 2 Hz), 2,43 (3H, s), 1,37 (9H, s).

10

15

20

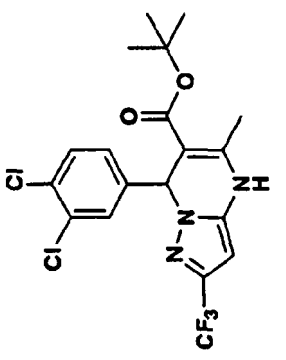
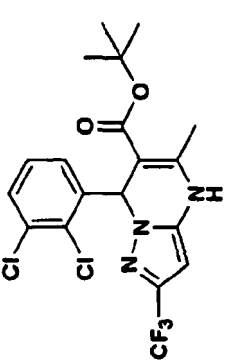
Procedimiento 2:



5 Una mezcla de t-butoxiacetoacetato **1** (22,6 g, 143 mmol), 3,4-diclorobenzaldehído **2** (25,0 g, 143 mmol), 3-aminopirazol **3** (15,4 g, 185 mmol) y bicarbonato sódico (36 g, 428 mmol) en dimetilformamida (250 ml) se agitó a 70 °C durante una noche (18 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con acetato de etilo y agua, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para dar 16,8 g (rendimiento del 31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Los datos para el compuesto del título se proporcionan en el Procedimiento 1.

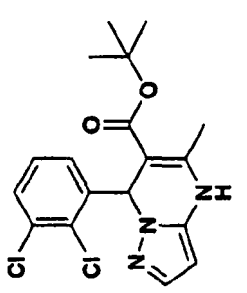
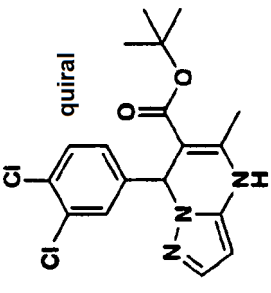
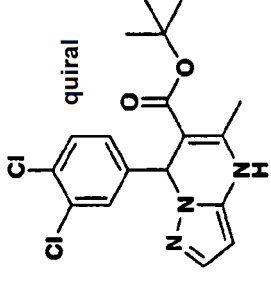
10 Ejemplos 5 y 6

Los compuestos de los Ejemplos 5 y 6, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 4, Procedimiento 1.

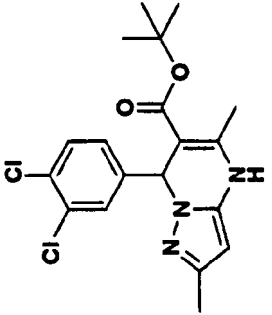
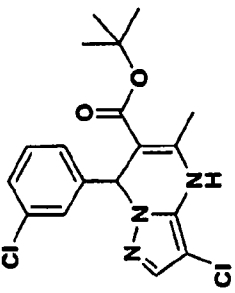
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
5		1,1-dimetiletili éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	448
6		1,1-dimetiletili éster del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	448

Ejemplos 7-11

5 Los compuestos de los Ejemplos 7-11, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 4, Procedimiento 2. El compuesto del Ejemplo 4, procedimiento 2 puede resolverse en los enantiómeros **A** (Ejemplo 8) y **B** (Ejemplo 9) correspondientes por HPLC preparativa quiral (columna Chiralcel OD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 7%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254. HPLC analítica (columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 10%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254. enantiómero **A** (Tr = 6,98 min, 98% de e.e.) enantiómero **B** (Tr = 9,22 min, 98% de e.e.).

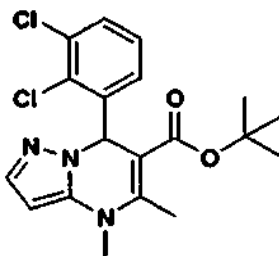
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
7		1,1-dimetiletil éster del ácido 7-(2-(3,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	380
8		1,1-dimetiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico, enantiómero A	380
9		1,1-dimetiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico, enantiómero B	380

(continuación)

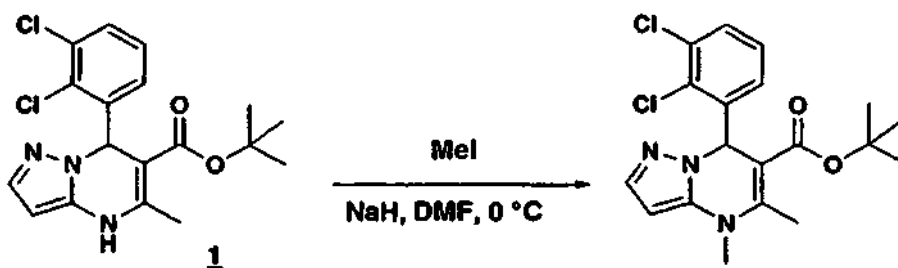
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
10		1,1-dimethyletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	394
11		1,1-dimethyletil éster del ácido 3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	380

Ejemplo 12

1,1-Dimetiletil éster del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4, procedimiento 1.

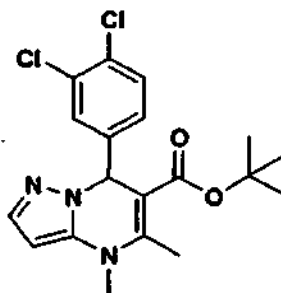
Compuesto del Título: Se añadió hidruro sódico (0,186 g, 7,76 mmol) a una solución a 0 °C de **1** (2,27 g, 5,97 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Después de 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,41 ml, 6,57 mmol). Después de 85 min más, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró sobre suficiente gel de sílice de tal forma que se obtuvo un polvo fluido. El polvo resultante se cargó sobre una columna de cromatografía rellena previamente con diclorometano al 100%. La elución con acetato de etilo al 0-10%/diclorometano proporcionó 1,16 g (49%) del compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,46 min, (puro al 96%). EM (M+H): 394. RMN (CD₃Cl, 400 MHz) 7,39 (1H, d, J = 2 Hz), 7,35 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,11 (1H, m), 6,91 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 2 Hz), 2,38 (3H, s), 2,62 (3H, s), 1,27 (9H, s).

10

15

Ejemplo 13

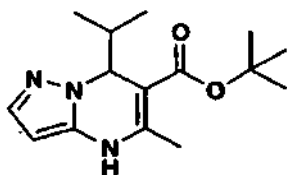
20 1,1-Dimetiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



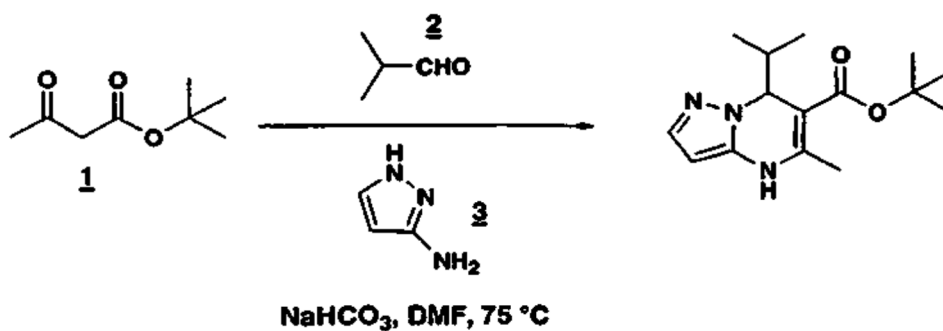
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha proporcionado en el Ejemplo 12 produciendo un compuesto con (M+H): 394.

Ejemplo 14

1,1-Dimetiletil éster del ácido 4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:



5

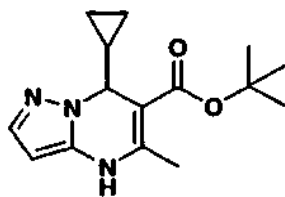
Un tubo a presión se secó con una pistola de calor en una atmósfera de nitrógeno. El tubo a presión se cargó en el siguiente orden con isobutiraldehído **2** (0,262 g, 3,63 mmol), dimetilformamida (3 ml), acetoacetato de t-butilo 1 (0,574 g, 3,63 mmol), 3-aminopirazol **3** (0,362 g, 4,36 mmol) y acetato sódico (1,22 g, 14,5 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno. El tubo se cerró herméticamente, se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo hasta un volumen de 20 ml, se lavó con cloruro de litio (2,4 M, 10 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar 1,02 g de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 45%/heptano) para dar 0,42 g (rendimiento del 41%) del compuesto del título. HPLC de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con PPA al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con PPA al 0,2%), 4 ml/min, Tr = 3,83 min, (puro al 100%). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,06 min. EM (EM, M+1: 278). RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,35 (1H, s), 5,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,29 (1, d, J = 2,2 Hz), 2,41 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,28-1,19 (1H, m), 1,07 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,60 (3H, d, J = 7,0 Hz).

15

20

Ejemplo 15

1,1-Dimetiletil éster del ácido 7-ciclopropil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico

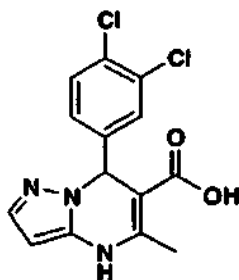


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha proporcionado en el Ejemplo 14 produciendo un compuesto con (M+H): 275,

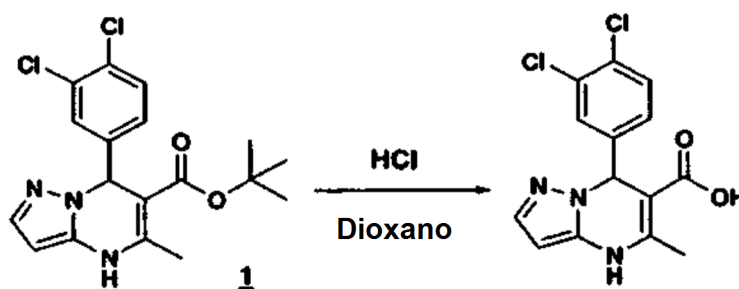
25

Ejemplo 16

Ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:



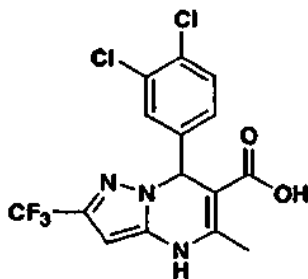
5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4.

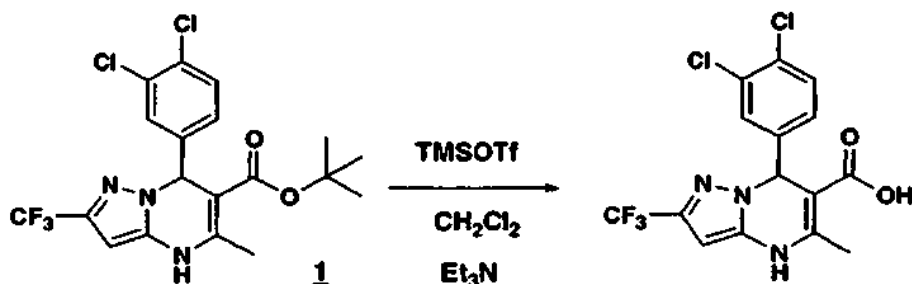
Compuesto del Título: Se añadió HCl (4 M en dioxano) al compuesto sólido **1** (1,13 g, 2,97 mmol) a temperatura ambiente. El sólido se disolvió y se formó un precipitado. La mezcla de reacción espesa resultante se dejó en agitación durante una noche y se concentró al vacío para dar 1,14 g (el 120% contiene dioxano) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,54 min, (puro al 93%). EM (M+H: 324). RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,96 (1H, d, J = 3 Hz), 7,51 (2H, m), 7,21 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 3 Hz), 2,51 (3H, s). El compuesto del título se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

15 Ejemplo 17

Ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:

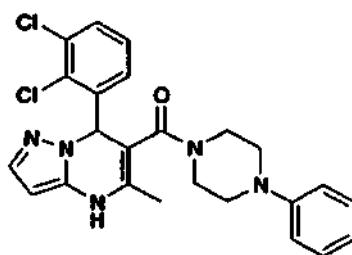


Compuesto 1: El compuesto **1** (el compuesto del Ejemplo 5) se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 4.

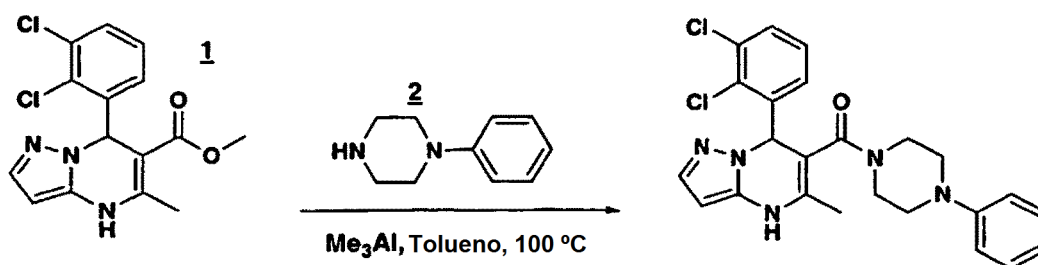
- 5 **Compuesto del Título:** Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,873 ml, 4,82 mmol) a una solución a temperatura ambiente del compuesto **1** (1,08 g, 2,41 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 2 h, se añadió trietilamina (0,672 ml, 4,82 mmol) y la mezcla de reacción se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50%/hexano → acetato de etilo al 100%) para dar 0,71 g (rendimiento del 75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H: 392).

Ejemplo 18

1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



Procedimiento 1:



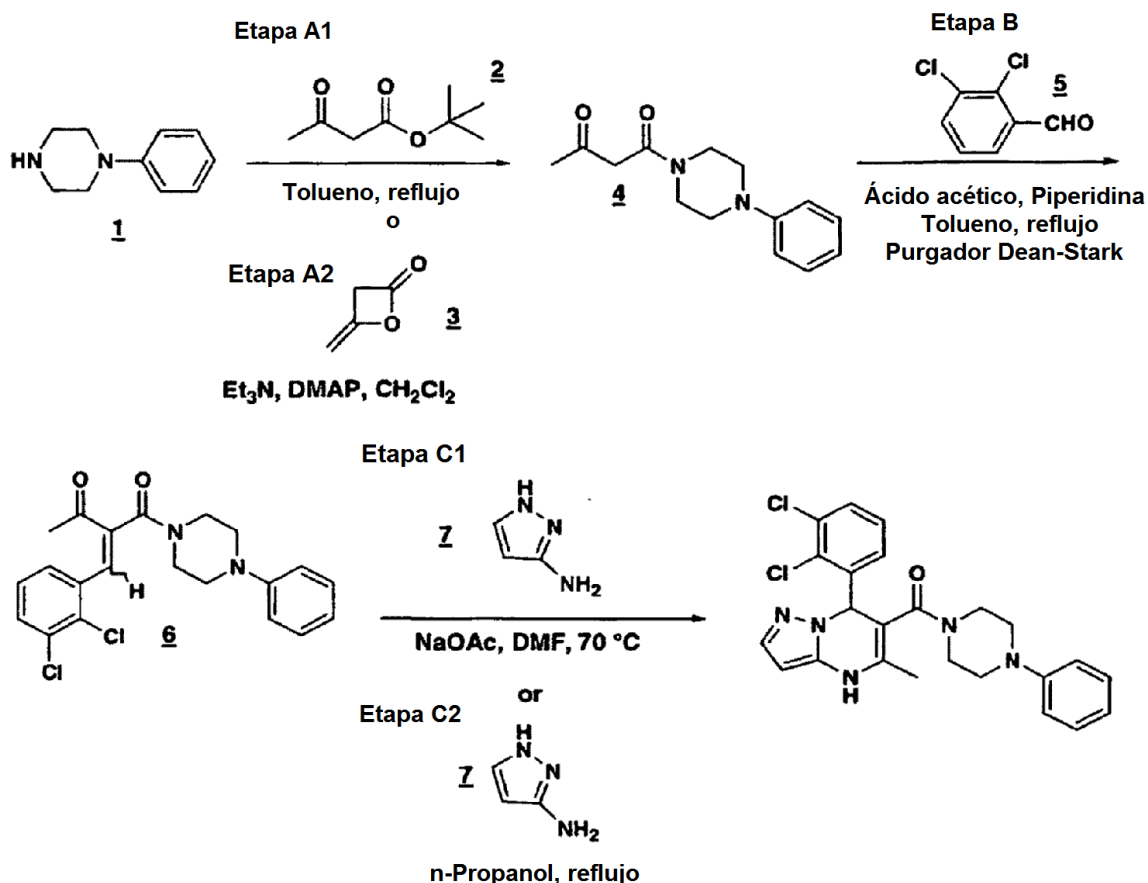
15

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1.

- 20 **Compuesto del Título:** Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,1 ml, 2,2 mmol, 2 M en tolueno) en una solución a temperatura ambiente de 1-fenilpiperazina **2** (0,4 ml, 2,2 mmol) en tolueno (7 ml). Después de una hora, se añadió el compuesto **1** (0,50 g, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con HCl acuoso (1 M), agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 50%/hexanos seguido de metanol al 5%/diclorometano para dar 0,22 g (32%) de un sólido que se purificó adicionalmente por recristalización en metanol/éter etílico para dar 0,15 g (22%) del compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5
- 25 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A:

MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,58 min, (puro al 92%). EM (M+H: 468). Se indican datos adicionales para el compuesto del título en el Procedimiento 2, etapa C, variación 1.

Procedimiento 2:



5

Etapa A Variación 1: Una mezcla de N-fenilpiperazina **1** (6,7 ml, 41 mmol) y t-butoxiacetoacetato **2** (6,8 ml, 45 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con éter etílico y se extrajo (3 x) con HCl acuoso (1 M). Los extractos de HCl se combinaron y se lavaron con éter etílico (2 x), se hicieron básicos (pH 9) con NaOH acuoso (50% p/p) y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 9,76 g (97,6%) del compuesto **4** en forma de un aceite espeso de color ámbar. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 1,65 min, (puro al 100%). EM (M+H: 247). RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,28 (2H, m), 6,91 (3H, m), 3,80 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,59 (4H, m), 3,19 (4H, m), 2,30 (3H, s).

Etapa A Variación 2: Se añadió lentamente dicetenone **3** (5,50 g, 65,5 mmol) durante 15 min a una solución a 0 °C de 4-fenilpiperazina **1** (5,31 g, 32,7 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 4 h, el análisis por TLC indicó que el compuesto **1** no se había consumido completamente. Se añadió más cantidad de dicetenone (5,50 g, 65,5 mmol). Después de 1,5 h más, la reacción se interrumpió con NaOH 1 N, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró sobre suficiente gel de sílice de tal forma que se obtuvo un polvo fluido. El polvo resultante se cargó sobre una columna de cromatografía rellena previamente con sílice y acetato de etilo al 50%/hexanos. La elución con acetato de etilo al 50-100%/hexanos proporcionó 8,2 g (100%) del compuesto **4** en forma de un aceite espeso de color amarillo. Los datos para el compuesto **4** se han proporcionado anteriormente en la etapa A variación 1.

Etapa B: Una mezcla del compuesto **4** (9,76 g, 40 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído **6** (7,89 g, 45 mmol), piperidina (1,0 ml, 10 mmol), ácido acético (0,59 ml, 10 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche con la retirada azeotrópica de agua a través de un purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se usó típicamente en reacciones posteriores sin purificación. El compuesto **6** puede purificarse

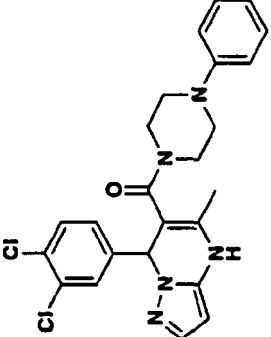
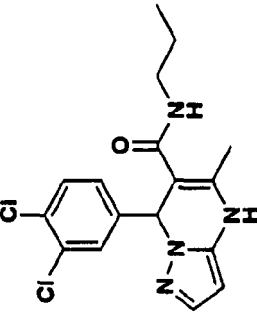
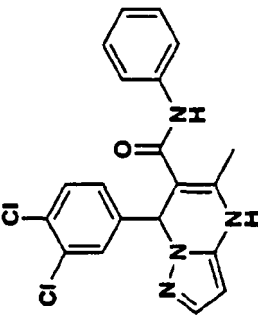
por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-40%/hexanos). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,83 min, (puro al 96%). EM (M+H: 404). RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,82 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 1, 8 m), 2,96 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,42 (1H, M).

Etapa C Variación 1: Una mezcla del compuesto **6** (16 g, 40 mmol), 3-aminopirazol **7** (5,1 g 62 mmol) y acetato sódico (10,1 g, 123 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se agitó a 70 °C durante una noche (17 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con agua (se añadió una pequeña cantidad de metanol a emulsiones de separación que se formaron) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 50%/hexanos se siguió de acetato de etilo al 100% proporcionó 6,2 g (rendimiento del 33% del compuesto **1**) del compuesto del título. El compuesto del título puede resolverse en los enantiómeros **A** (Ejemplo 28) y **B** (Ejemplo 29) correspondientes por HPLC preparativa quiral (columna Chiracel OD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 42 min, enantiómero **B** Tr = 54 min. HPLC analítica (columna Chiracel OD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 11,7 min, enantiómero **B** Tr = 17,6 min. Datos proporcionados para el enantiómero A: CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,54 min, (puro al 91%). EM (M+H: 468). RMN (sal HCl de 8a, CD₃OD, 400 MHz) 7,94 (1H, d, J = 3 Hz), 7,56 (8H, m), 7,38 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 3 Hz), 4,23 (1H, m), 3,57 (7H, m), 2,01 (3H, s).

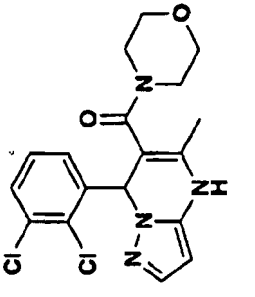
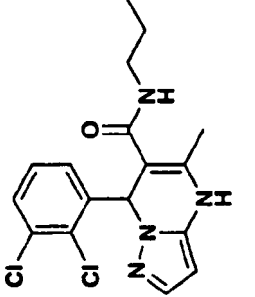
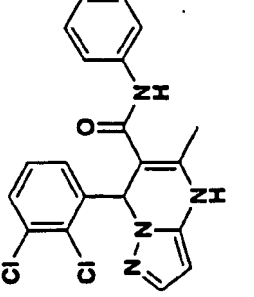
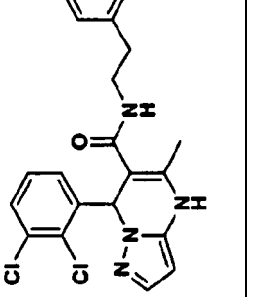
Etapa C Variación 2: Una mezcla del compuesto **5** (6,0 g, 15 mmol), 3-aminopirazol **7** (1,24 g, 15 mmol) en n-propanol (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche (19 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo. Un intento de lavar la solución con cloruro de amonio saturado dio como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se disolvió con agua y metanol. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo al 70%/hexanos se siguió de acetato de etilo al 100% proporcionó 2,7 g (rendimiento del 39%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto del título pudo resolverse en los enantiómeros **A** y **B** correspondientes como se ha descrito en la Etapa C variación.

Ejemplos 19-27

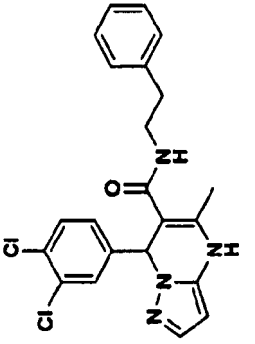
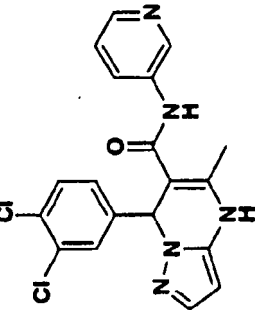
Los compuestos de los Ejemplos 19-27, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 1.

Ejemplo	Estructura	Nombre	($M+H$)
19		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	468
20		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	365
21		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	399

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
22		4-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina	393
23		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	365
24		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	399
25		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	427


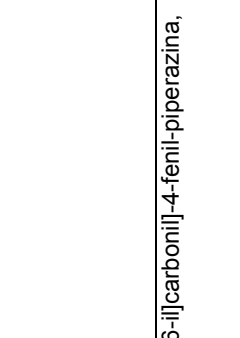
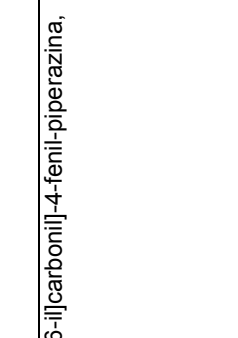
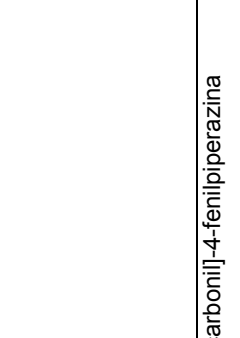
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
26		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	427
27		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-3-piridinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	400

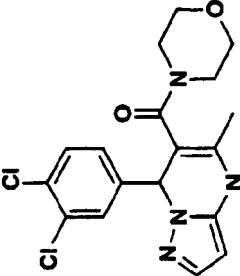
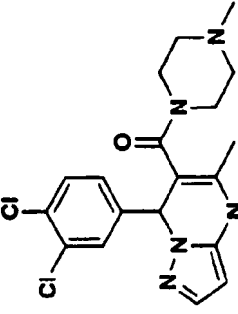
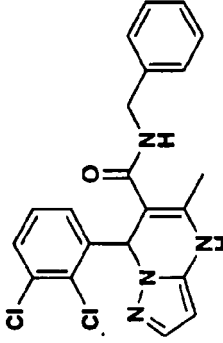
Ejemplos 28-82

Los compuestos de los Ejemplos 28-82, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

- 5 La resolución por HPLC del Ejemplo 47, columna Chiralcel OD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 50) y **B** (Ejemplo 51). Columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 9,8 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 14,2 min, >99% de e.e.
- 10 La resolución por HPLC del Ejemplo 70, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con etanol al 15%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 72) y **B** (Ejemplo 71). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con 15% etanol/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 6,9 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 13,4 min, >99% de e.e.
- 15 La resolución por HPLC del Ejemplo 80, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 25%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 81) y **B** (Ejemplo 82). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254 λ, enantiómero **A** Tr = 5,3 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 7,1 min, >99% de e.e.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
28		1-[[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero A	468
29		1-[[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero B	468
30		1-[[[7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	433
31		1-[[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	413

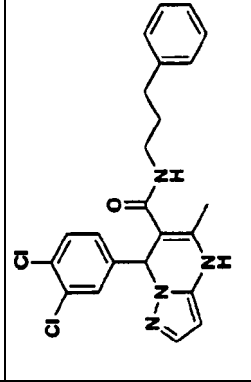
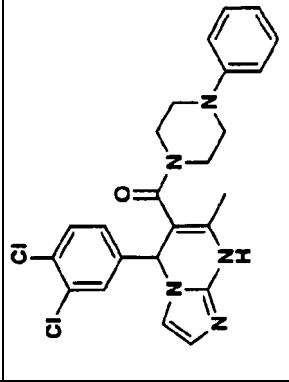
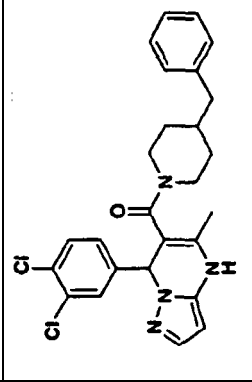
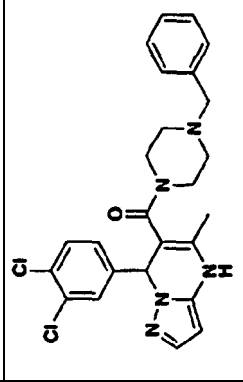
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
32		4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina	393
33		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metil-piperazina	406
34		7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	413

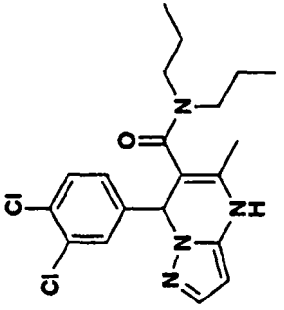
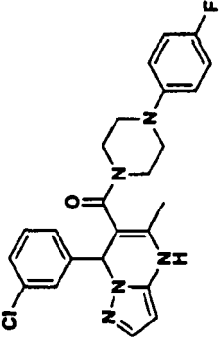
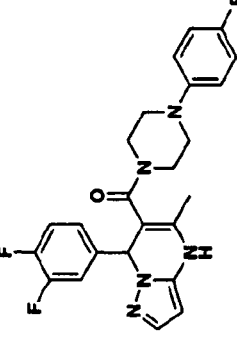
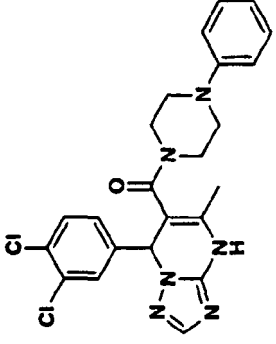
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
35		7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	378
36		4-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina	358
37		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	391
38		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	391

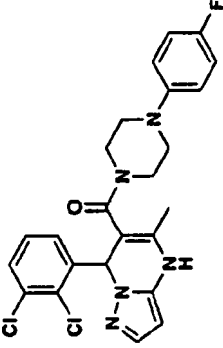
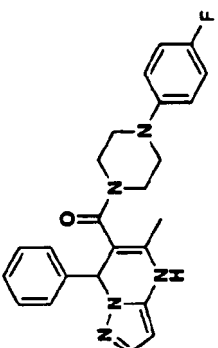
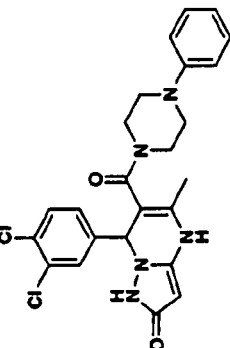
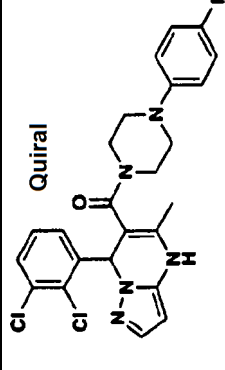
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
39		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441
40		1-[[5-(3,4-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	468
41		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperidina	481
42		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperazina	482

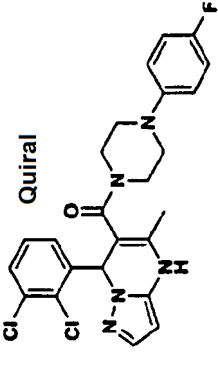
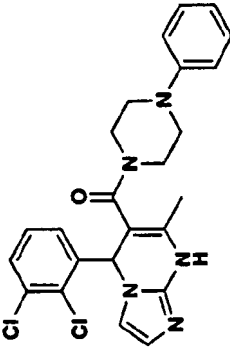
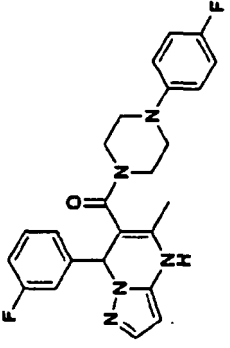
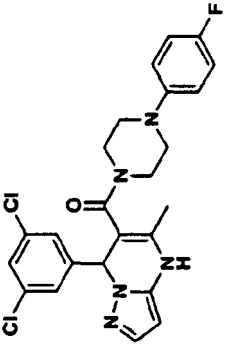
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
43		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	407
44		1-[[7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	451
45		1-[[7-(3,4-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
46		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	469

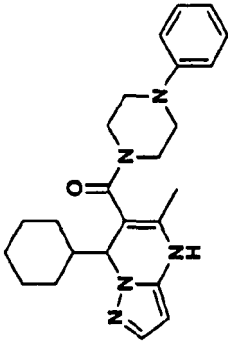
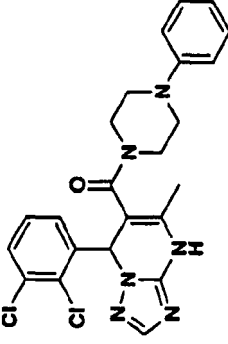
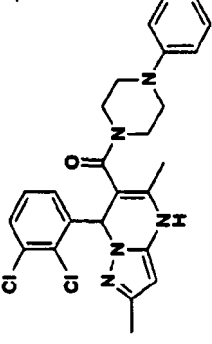
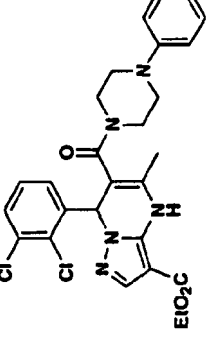
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
47		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486
48		1-(4-Fluorofenil)-4-[(4,7-dihidro-5-metil-7-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]piperazina	417
49		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	484
50		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	486

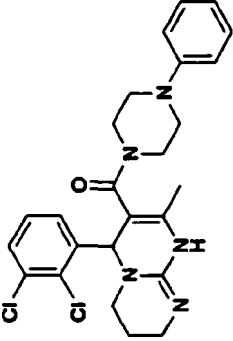
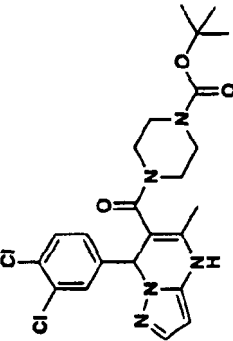
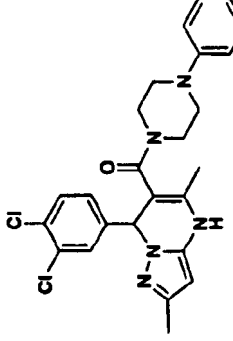
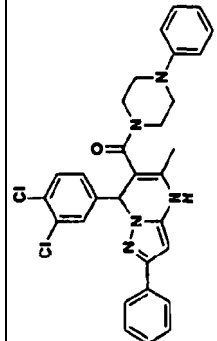
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
51		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	486
52		1-[[5-(2,3-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	468
53		1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(3-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	435
54		1-[[7-(3,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486

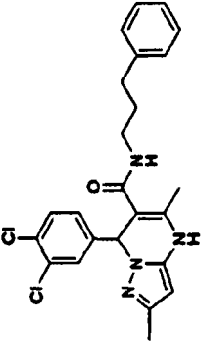
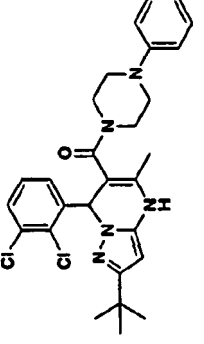
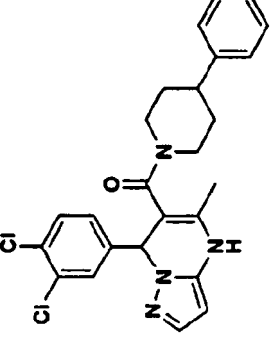
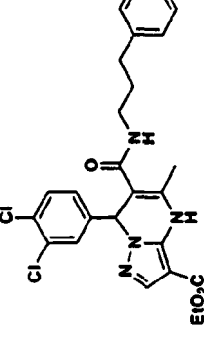
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
55		1-[(7-ciclohexil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-fenilpiperazina	405
56		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	469
57		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	482
58		éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico	540

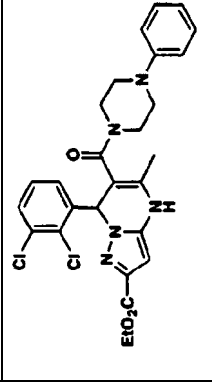
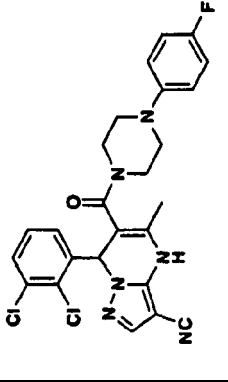
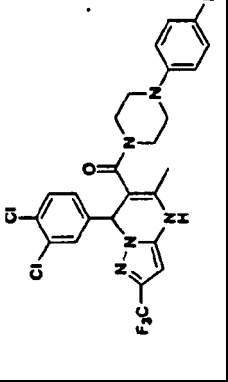
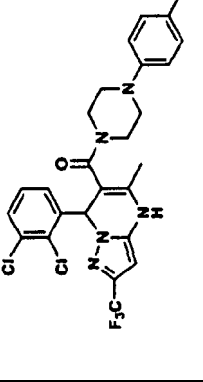
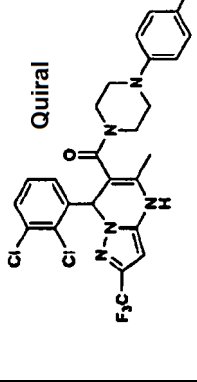
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
59		1-[[4-(2,3-diclorofenil)-4,6,7,8-tetrahidro-2-metil-1H-pirimido[1,2-a]pirimidin-3-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	484
60		1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarboxílico	492
61		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	482
62		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	544

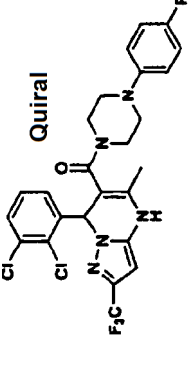
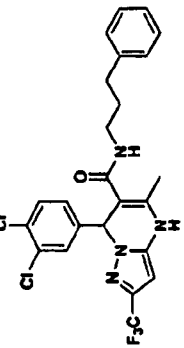
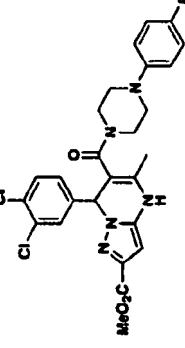
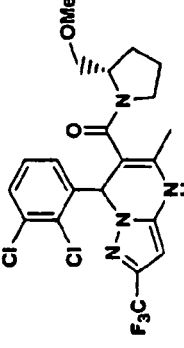
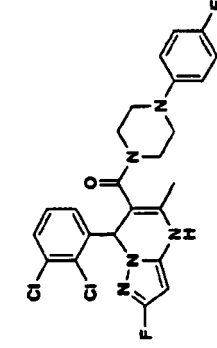
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
63		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	455
64		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	524
65		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperidina	467
66		éster etílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[3-fenilpropil]amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico	513

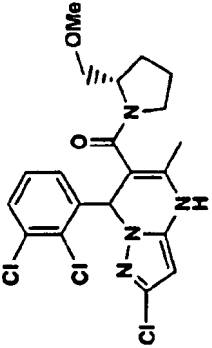
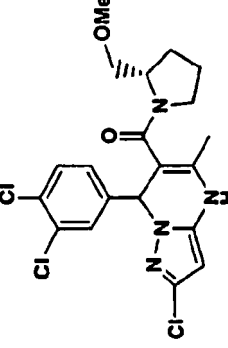
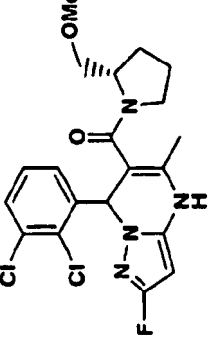
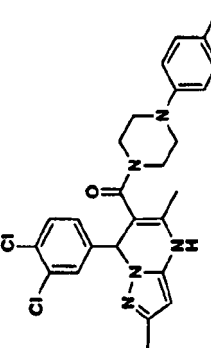
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
67		éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico	540
68		1-[[3-ciano-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	511
69		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554
70		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554
71		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	554

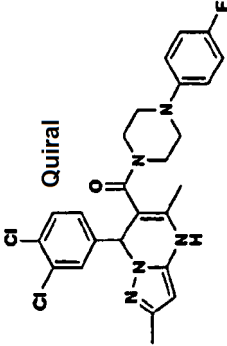
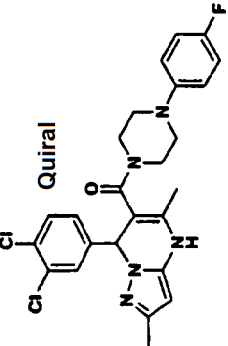
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
72	 <p>Quiral</p>	1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	554
73		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509
74		éster metílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico	544
75		(2S)-1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	489
76		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	504

(continuación)

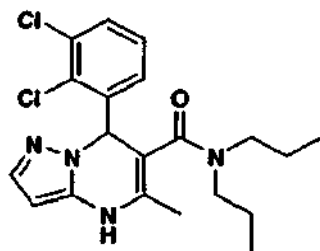
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
77		(2S)-1-[[[2-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455
78		(2S)-1-[[[2-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455
79		(2S)-1-[[[7-(2,3-dicloro-fenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	439
80		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	500

(continuación)

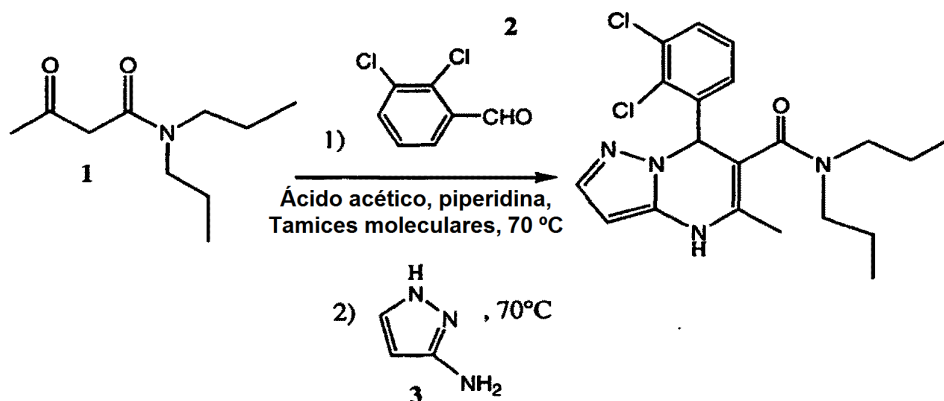
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
81		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	500
82		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B	500

Ejemplo 83

7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2 Etapa A1 a partir de t-butoxiacetato y dipropilamina.

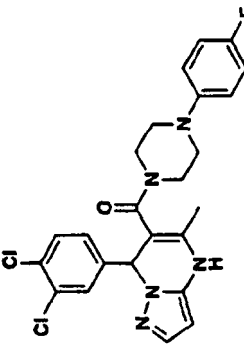
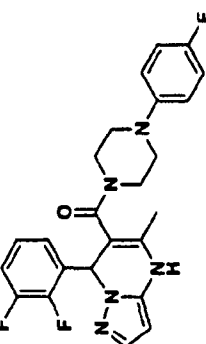
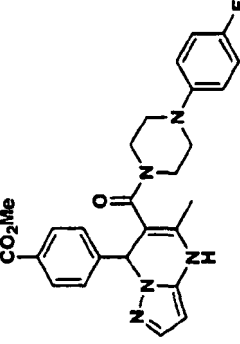
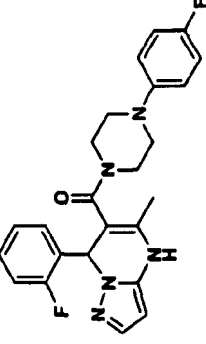
Compuesto del Título: Una mezcla del compuesto **1** (0,2 g, 1,1 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído **2** (0,23 g, 1,3 mmol), piperidina (0,015 ml, 0,27 mmol), ácido acético (0,027 ml, 0,27 mmol) y 4 Å de Tamices Moleculares (punta de espátula) en dimetil-formamida (1 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 3-aminopirazol **3** (0,13 g, 1,6 mmol) y acetato sódico (0,28 g, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con agua (se añadió una pequeña cantidad de metanol a emulsiones de separación que se formaron) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexanos seguido de acetato de etilo al 100%) para dar 0,10 g (rendimiento del 23% del compuesto **1**) del compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,94 min, (puro al 96%). EM (M+H: 407).

Ejemplos 84-169

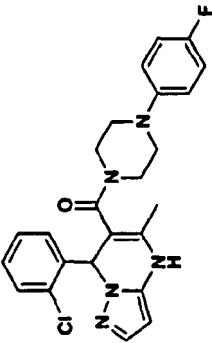
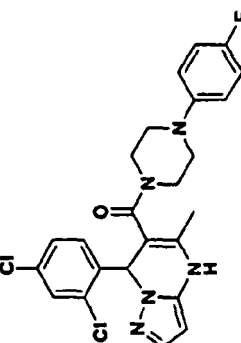
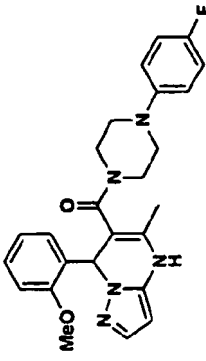
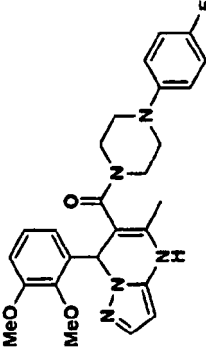
Los compuestos de los Ejemplos 84-169, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon en una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 83.

La resolución por HPLC del Ejemplo 84, columna Chiralpak AS (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min, detección UV a 254 nm, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 166) y **B** (Ejemplo 167). Columna Chiralpak AS (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 40%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254 nm, enantiómero **A** Tr = 5,53 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 12,0 min, 98% de e.e.

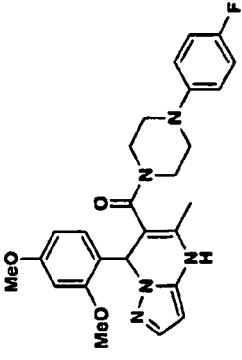
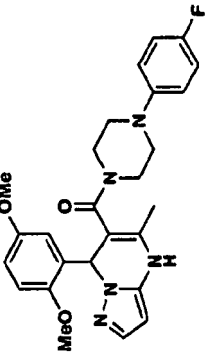
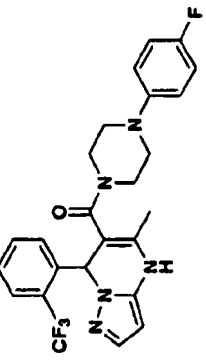
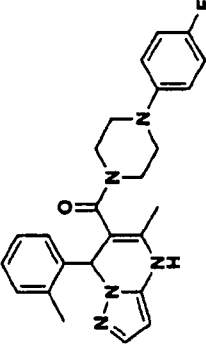
La resolución por HPLC del Ejemplo 165, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 20%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min, detección UV a 254 nm proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 169) y **B** (Ejemplo 168). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 20%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254 nm, enantiómero **A** Tr = 8,3 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 12,8 min, 98% de e.e.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
84		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486
85		1-[[7-(2,3-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
86		4-[6-[[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzoico éster metílico del ácido	475
87		1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(2-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	435

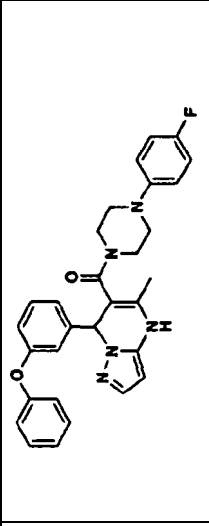
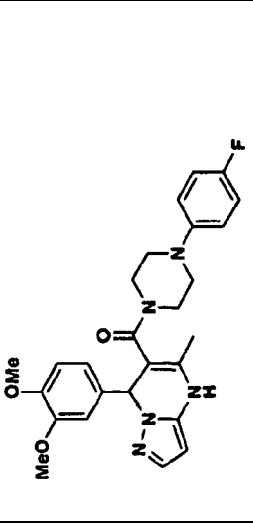
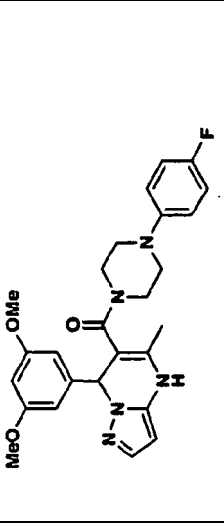
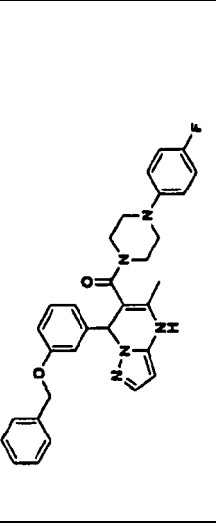
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
88		1-[[[7-(2-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	451
89		1-[[[7-(2,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	486
90		1-[[[4,7-dihidro-7-(2-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	447
91		1-[[[7-(2,3-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	477

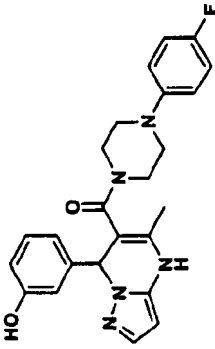
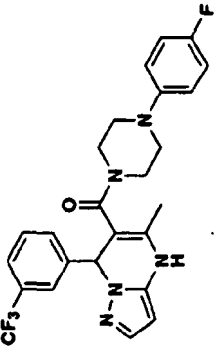
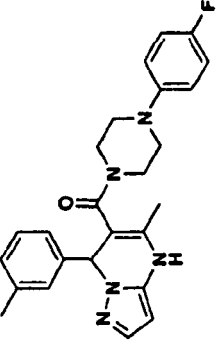
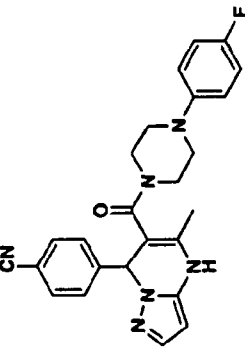
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
92		1-[[7-(2,4-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	477
93		1-[[7-(2,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	477
94		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[2-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	485
95		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	431

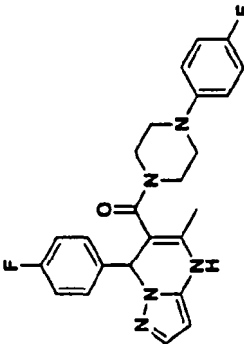
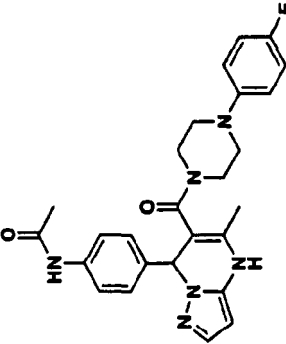
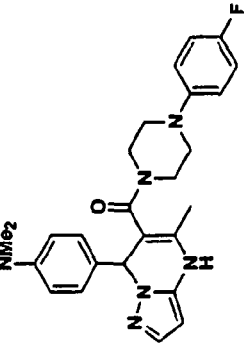
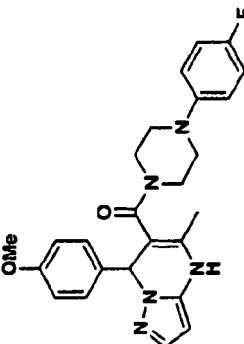
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
96		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	509
97		1-[[[7-(3,4-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	477
98		1-[[[7-(3,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	477
99		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	523

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
100		1-[[4,7-dihidro-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	433
101		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	485
102		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	431
103		1-[[7-(4-cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	442

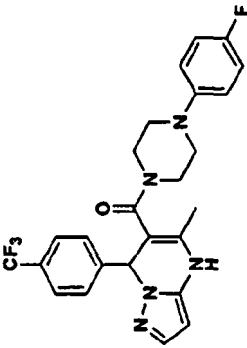
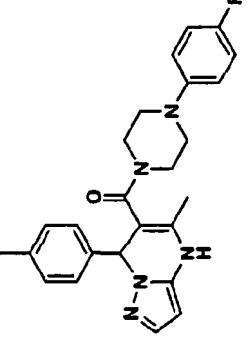
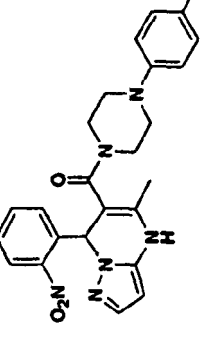
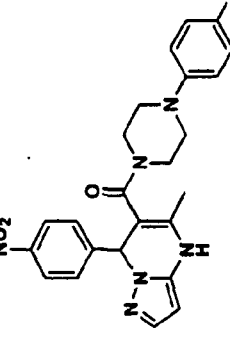
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
104		1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(4-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	435
105		N-[4-[6-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]acetamida	474
106		1-[[7-[4-(dimetil-amino)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	460
107		1-[[4,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	447

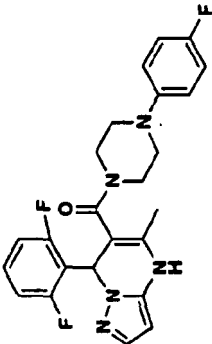
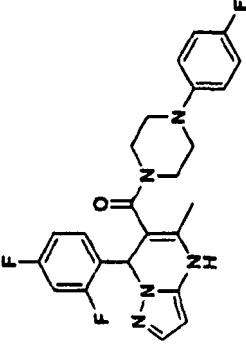
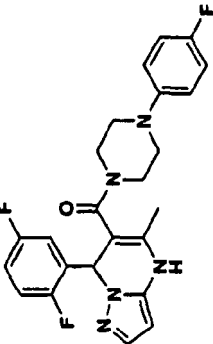
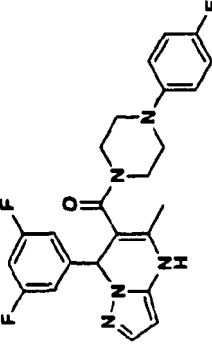
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
108		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	523
109		1-[[[4-(4-Butoxifenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	489
110		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	423
111		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	423

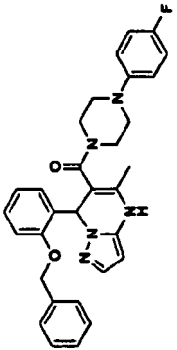
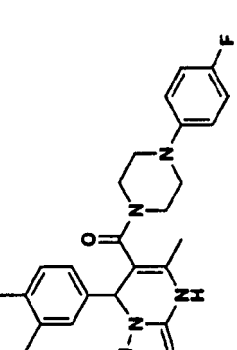
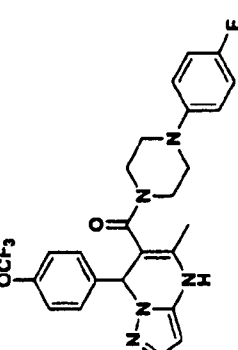
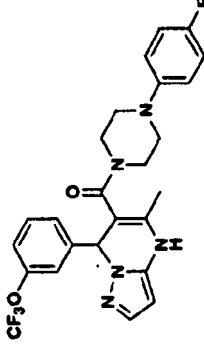
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
112		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	485
113		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	431
114		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	462
115		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	462

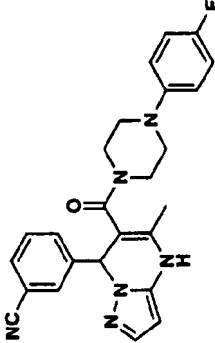
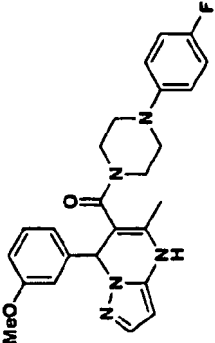
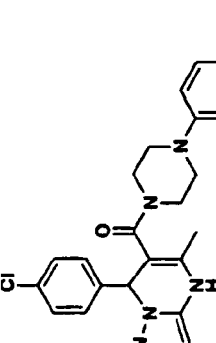
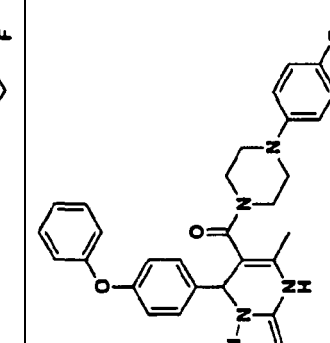
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
116		1-[[7-(2,6-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
117		1-[[7-(2,4-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
118		1-[[7-(2,5-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
119		1-[[7-(3,5-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453

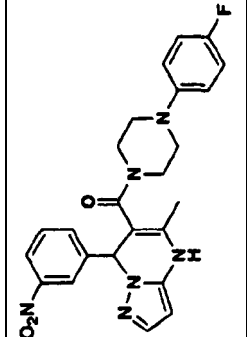
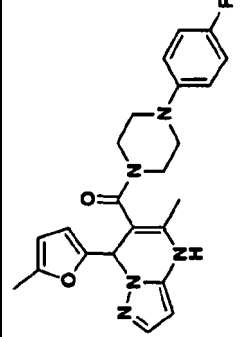
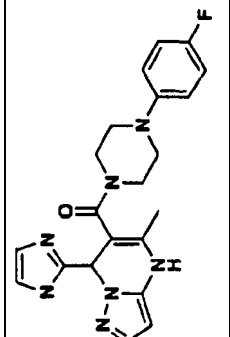
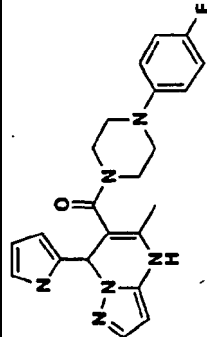
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
120		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[2-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)]piperazina	523
121		1-[[[7-(3,4-dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)]piperazina	445
122		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)]piperazina	501
123		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)]piperazina	501


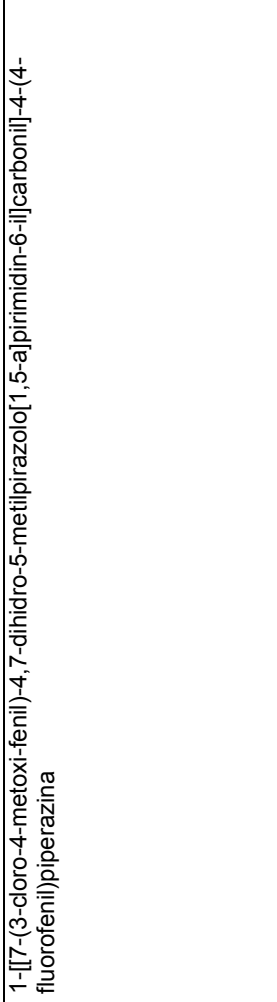


(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
124		1-[[7-(3-cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	442
125		1-[[4,7-dihidro-7-(3-metoxifenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	447
126		1-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	451
127		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	509

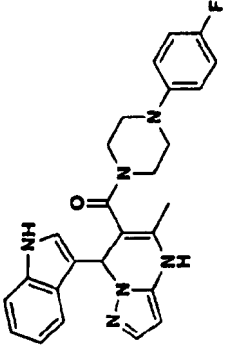
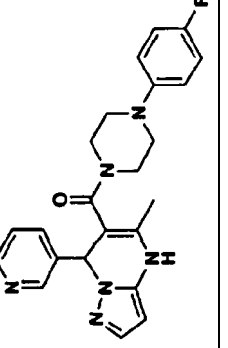
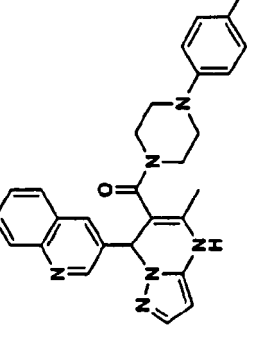
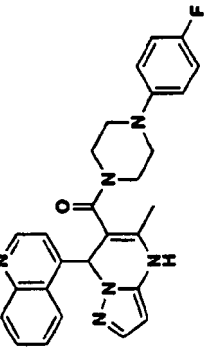
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
128		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	462
129		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-furanil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	421
130		1-[[[4,7-dihidro-7-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	407
131		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1H-pirrol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	406

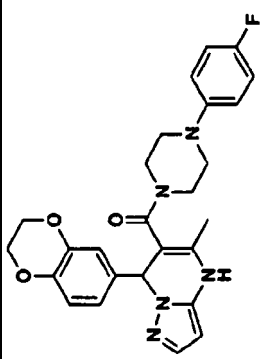
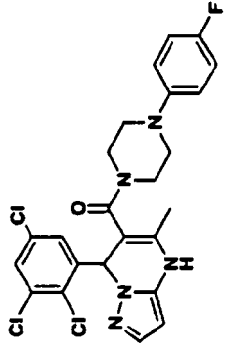
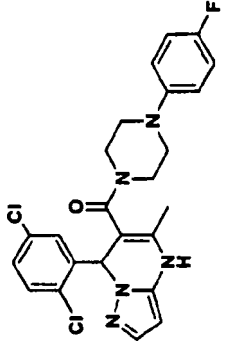
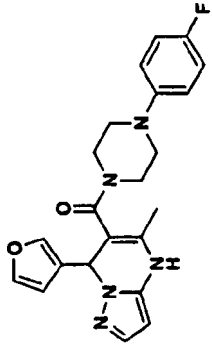
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
132		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	418
133		1-[[[7-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	481
134		1-[[[4,7-dihidro-7-(4-metoxi-1,3-benzodioxol-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	491
135		1-[[[4,7-dihidro-7-[5-(hidroximetil)-2-furanil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pirazina	437

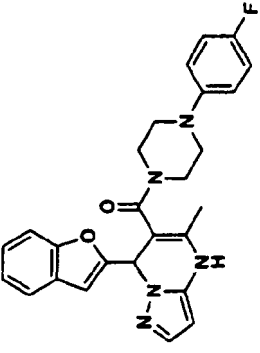
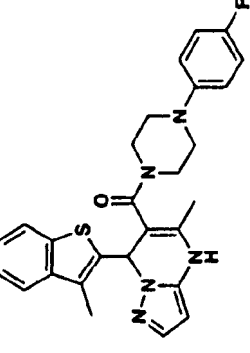
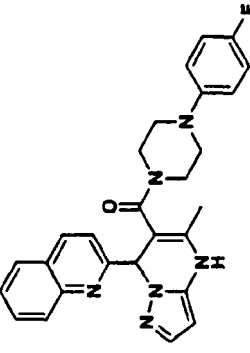
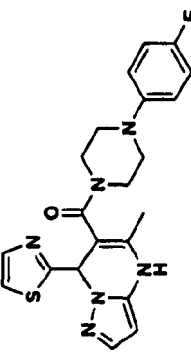
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
136		1-[[[4,7-dihidro-7-(1H-indol-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	456
137		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	418
138		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	468
139		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	468

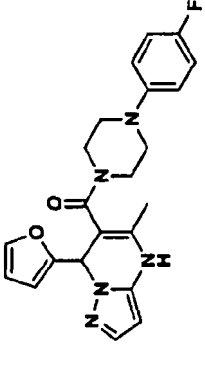
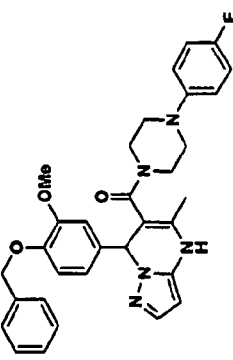
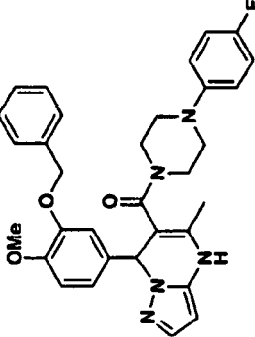
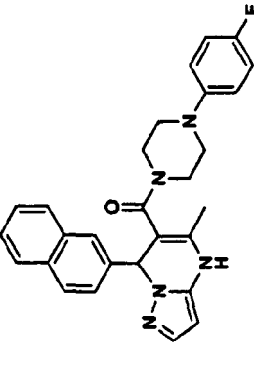
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
140		1-[[[7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	475
141		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2,3,5-tricloro-fenil)pirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	520
142		1-[[[7-(2,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	486
143		1-(4-Fluorofenil)-4-[[[7-(3-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	407

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
144		1-[[[7-(2-Benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	457
145		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metilbenzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	487
146		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	468
147		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-tiazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	424

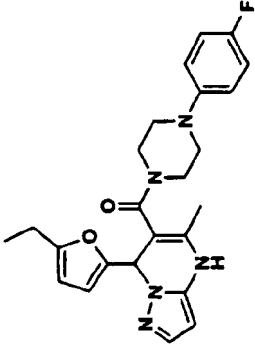
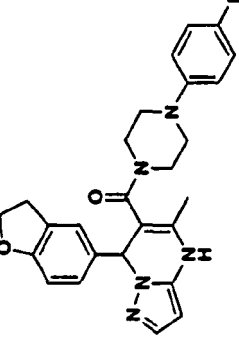
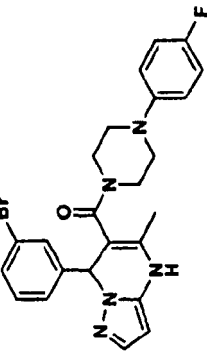
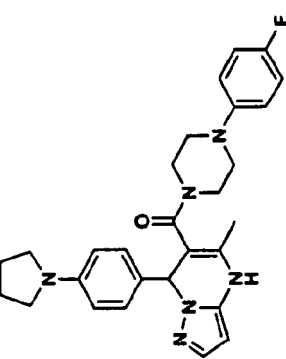
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
148		1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(2-furani)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	407
149		1-[[4,7-dihidro-7-[3-metoxi-4-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	553
150		1-[[4,7-dihidro-7-[4-metoxi-3-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-y]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	553
151		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-naftalenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	467

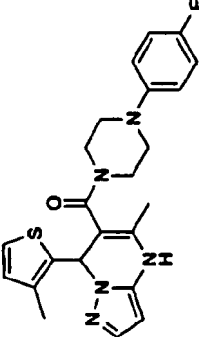
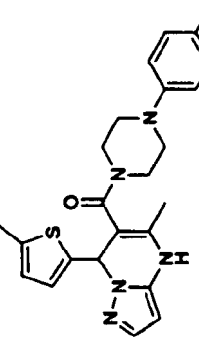
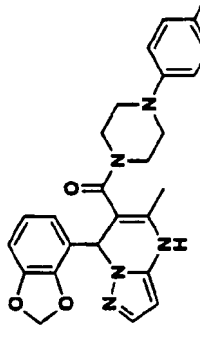
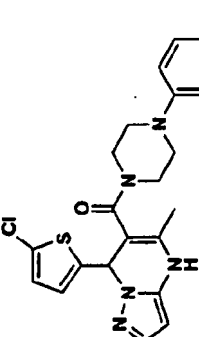
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
152		1-[[[7-[3,4-Bis(fenil-metoxi)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	629
153		1-[[[7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	461
154		1-[[[7-[3,5-Bis(trifluoro-metil)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	553
155		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	571

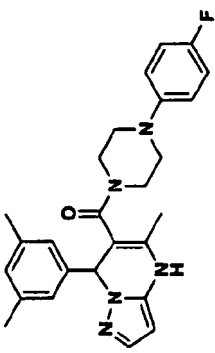
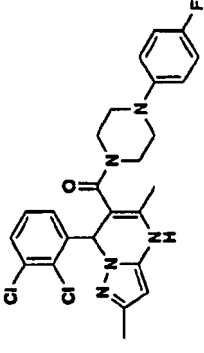
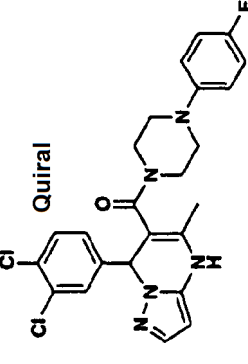
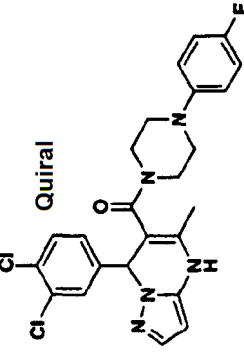
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
156		1-[[[7-(5-Etil-2-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	435
157		1-[[[7-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	459
158		1-[[[7-(3-Bromofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	496
159		1-[[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	486

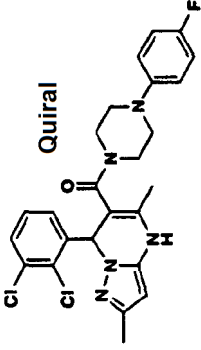
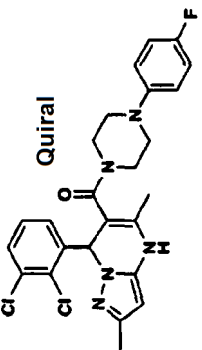
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
160		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	437
161		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	437
162		1-[[7-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	461
163		1-[[7-(5-cloro-2-tienil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	457

(continuación)

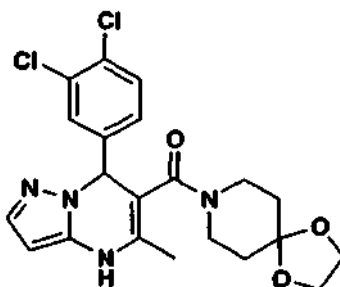
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
164		1-[[7-(3,5-dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	445
165		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	500
166		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	486
167		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	486

(continuación)

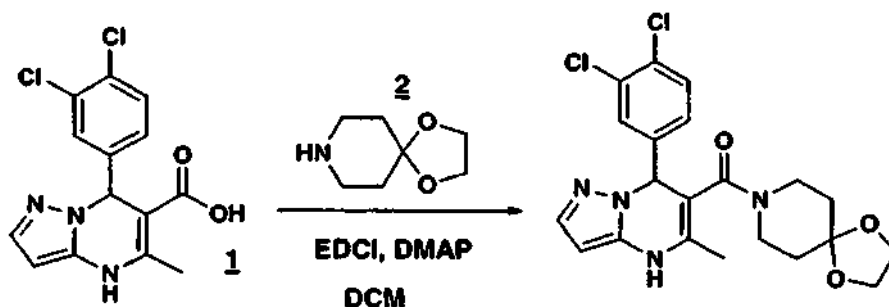
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
168		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	500
169		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	500

Ejemplo 170

8-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 16.

Compuesto del Título: Se añadió el compuesto **2** (0,068 g, 0,47 mmol) a una suspensión del compuesto **1** (0,10 g, 0,32 mmol), EDCI (0,09 g, 0,47 mmol), DMAP (0,004 g, 0,03 mmol) en diclorometano (1 ml). Cuando el análisis por CL/EM indicó que la reacción se había completado, la mezcla se cargó directamente sobre un cartucho de limpieza Worldwide Monitoring (gel de sílice, CUSIL12M6) que se había equilibrado con hexanos al 10%. Elución con hexanos al 10% (40 ml) se siguió de acetato de etilo al 50%/hexanos (40 ml) y acetato de etilo al 100% (70 ml). Las fracciones más puras (análisis por TLC) se combinaron para dar 0,043 g (rendimiento del 30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,12 min, (puro al 97%), EM (M+H: 449). RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 100 °C) 9,02 (1H, s a), 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 6,08 (1H, s), 5,55 (1H, d, J = 2 Hz), 3,84 (4H, m), 3,55 (2H, m), 3,20 (2H, m), 1,86 (3H, s), 1,37 (2H, m), 1,26 (2H, m).

15

15

Ejemplos 171-377

Los compuestos de los Ejemplos 171-377, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170.

La resolución por HPLC del Ejemplo 194, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254 nm, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 250) y **B** (Ejemplo 251). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254 nm, enantiómero **A** Tr = 5,32 min, 99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 8,59 min, 98% de e.e.

25

25

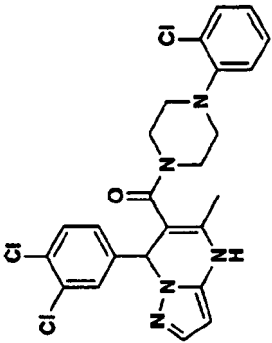
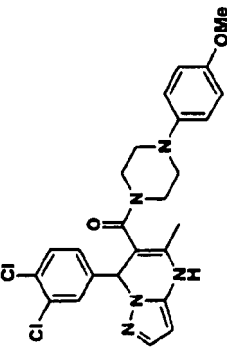
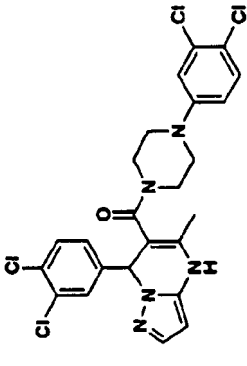
La resolución por HPLC del Ejemplo 221, columna Chiralpak AS (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 50%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 42 ml/min), detección UV a 254 nm proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 328) y **B** (Ejemplo 329). Columna Chiralpak AS (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254 nm, enantiómero **A** Tr = 5,12 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 8,70 min, >99% de e.e.

30

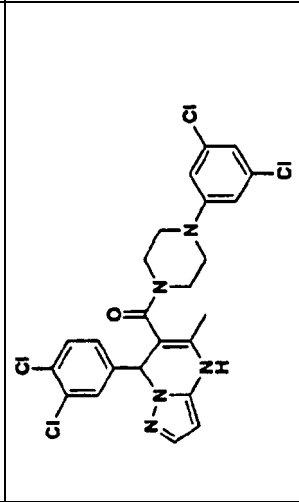
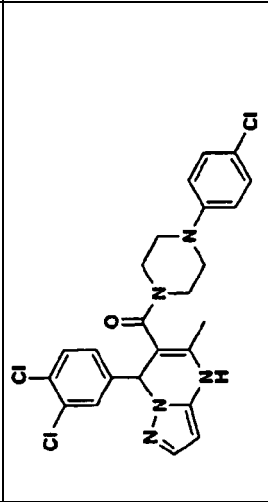
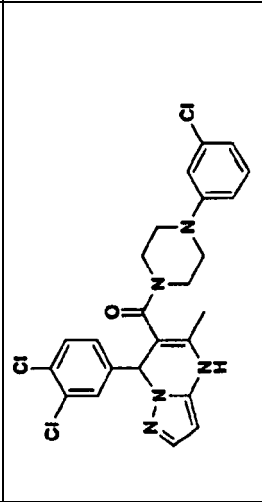
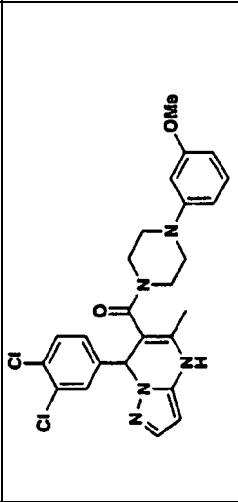
- 5 La resolución por HPLC del Ejemplo 288, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ proporcionó los enantiómeros A (Ejemplo 376) y B (Ejemplo 377). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 3,8 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 5,6 min, >99% de e.e.
- 10 La resolución por HPLC del Ejemplo 333, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 40%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 364) y **B** (Ejemplo 365). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 40%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 4,92 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 8,0 min, >97% de e.e.
- 15 El compuesto del Ejemplo 360 se separó en diastereoisómeros puros por cromatografía en columna (gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 75%, hexano). El isómero de elución más rápido es el diastereómero 1, el isómero de elución más lento es el diastereómero 2. Cuando se separaron por TLC (acetona al 20%, diclorometano), el diastereómero 1 tenía un F_r de 0,26 y el diastereómero 2 tenía un F_r de 0,17. El diastereómero 2 se separó adicionalmente en forma quiral pura por HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD 5 cm x 50 cm eluyendo con etanol al 13% en hexano con TEA al 0,1% a 50 ml/min con detección UV a 254 nm). El isómero de elución más rápido es el enantiómero A (tiempo de retención de HPLC 8,1 min, la columna 4,6 x 250 mm Chiralpak AD se eluyó con etanol al 10%, hexano con trietilamina al 0,1% a 2 ml/min con detección UV a 254 nm) y el isómero más lento es el enantiómero B (tiempo de retención de HPLC 10,6 min, la columna 4,6 x 250 mm Chiralpak AD se eluyó con etanol al 10%, hexano con trietilamina al 0,1% a 2 ml/min con detección UV a 254 nm). El diastereómero 1 también se separó adicionalmente en forma quiral pura mediante la metodología similar que se ha descrito para el diastereómero 2 anterior para dar los enantiómeros C y D.
- 20

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
171		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxi-fenil)piperazina	498
172		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]-pirimidin-6-il]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)-fenil]piperazina	536
173		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina	513
174		1-(4-Acetilfenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	510

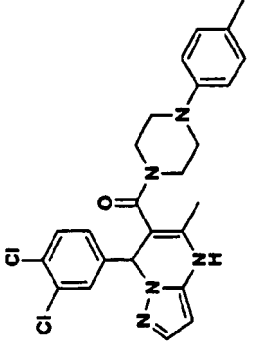
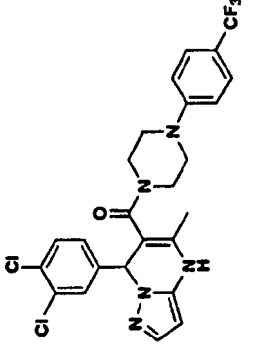
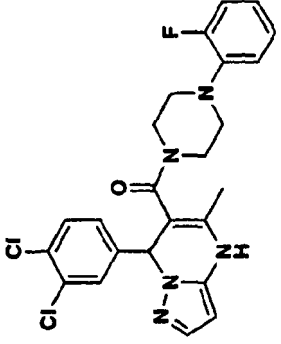
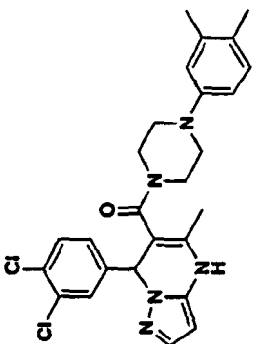
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
175		1-(2-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	502
176		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]-4-(4-metoxi-fenil)piperazina	498
177		1-(3,4-diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7 -dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]piperazina	537

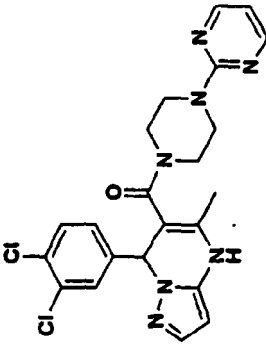
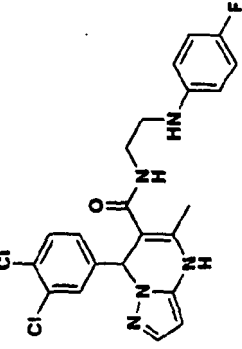
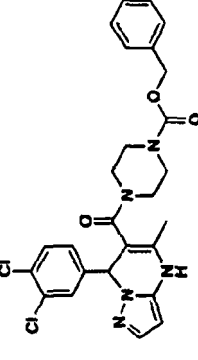
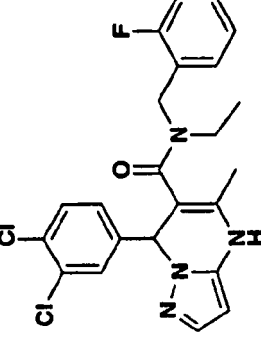
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
178		1-(3,5-diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	537
179		1-(4-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	502
180		1-(3-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	502
181		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3-metoxi-fenil)piperazina	498

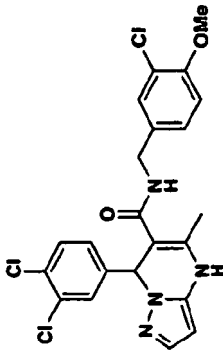
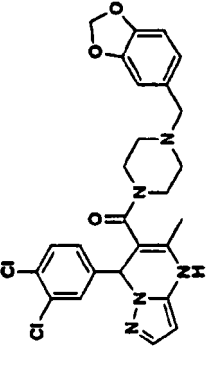
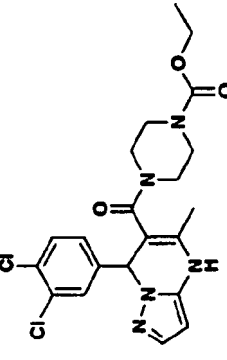
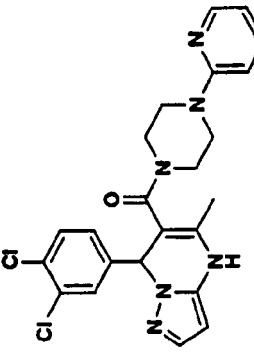
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	($M+H$)
182		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-metil-fenil)piperazina	482
183		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)-fenil]piperazina	536
184		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-fluoro-fenil)piperazina	486
185		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3,4-dimetil-fenil)piperazina	496

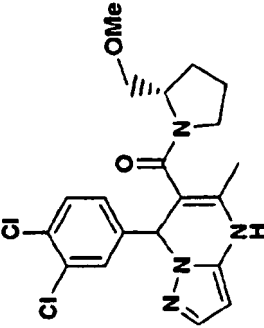
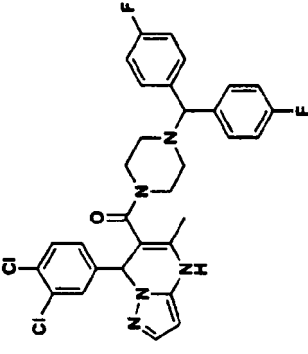
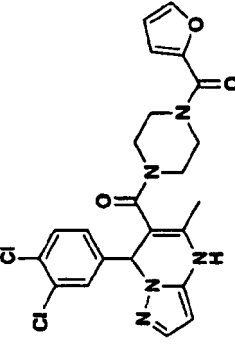
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
186		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-pirimidinil)piperazina	470
187		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(4-fluoro-fenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	460
188		fenilmetil éster del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarboxílico	526
189		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	459

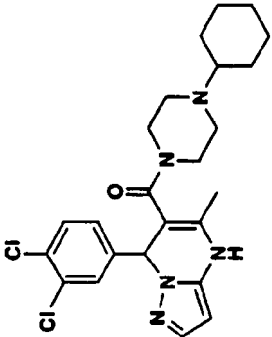
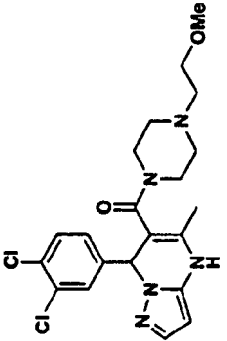
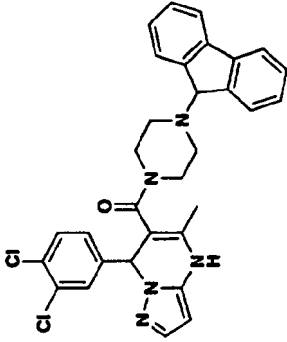
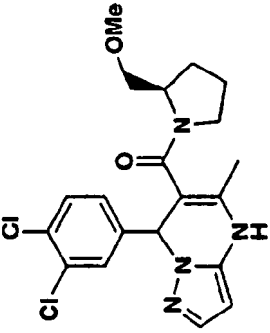
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
190		N-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	477
191		1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	526
192		éster etílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarbóxico	464
193		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-piridinil)piperazina	469





(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	($M+H$)
194		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421
195		1-[Bis(4-fluorofenil)-metil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	594
196		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-furanil-carbonil)piperazina	486

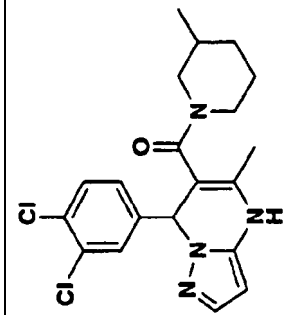
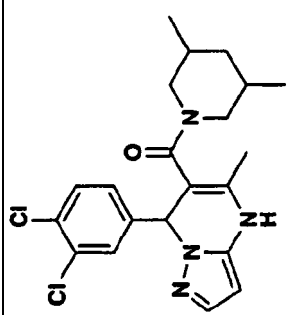
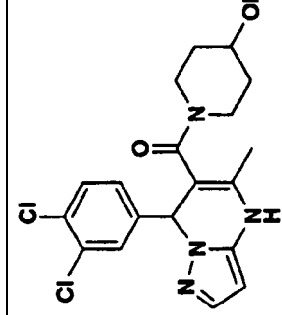
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
197		1-ciclohexil-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	474
198		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxietil)piperazina	450
199		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(9H-fluoren-9-il)piperazina	556
200		(2R)-1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421

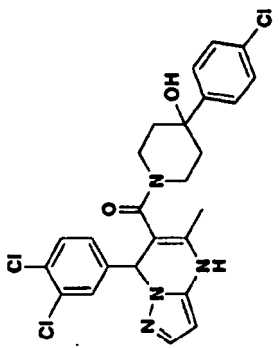
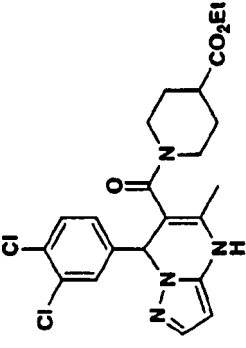
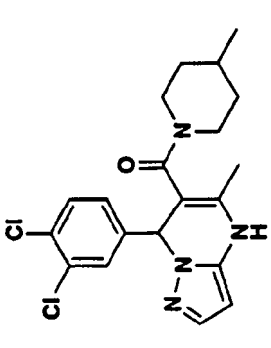
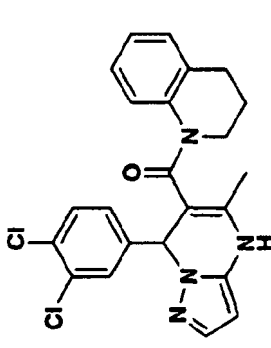
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
201		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenil)piperazina	496
202		éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-piperidinacarboxílico	463
203		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N,N-di-etil-3-piperidinacarboxamida	490
204		éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-piperidinacarboxílico	463

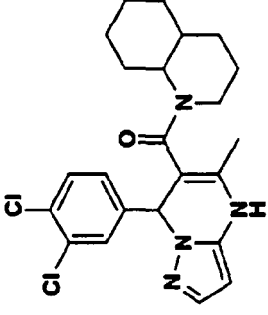
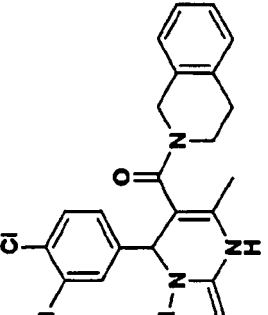
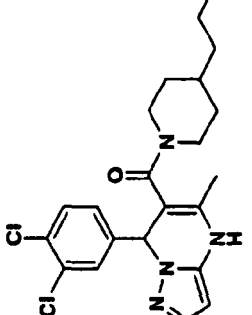
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
205		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-metil-piperidina	405
206		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,5-dimetil-piperidina	419
207		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxi-piperidina	407

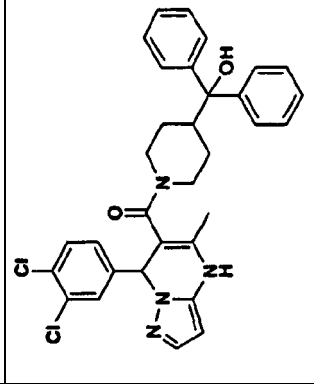
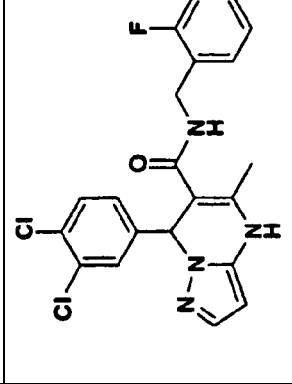
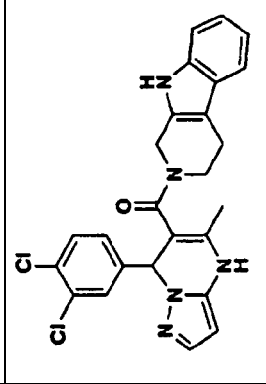
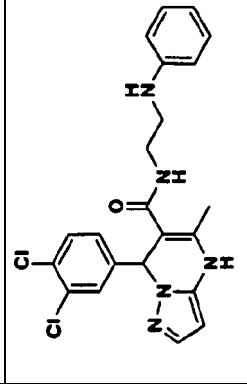
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
208		4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]hidroxipiperidina	517
209		éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-piperidina-carboxílico	463
210		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metilpiperidina	405
211		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	439

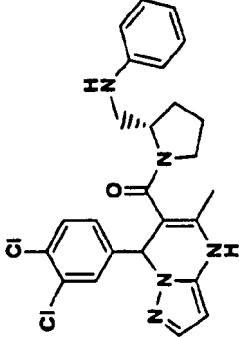
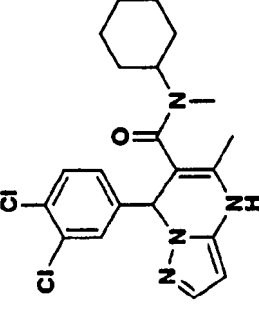
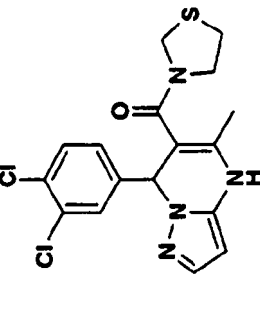
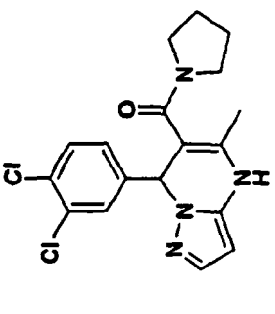
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
212		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina	445
213		2-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	439
214		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-propilpiperidina	433

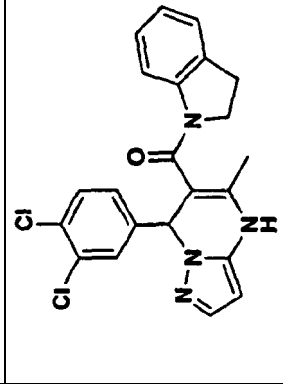
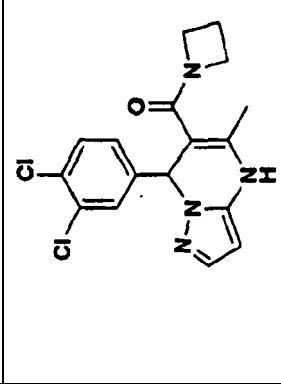
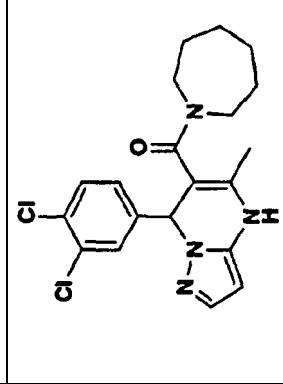
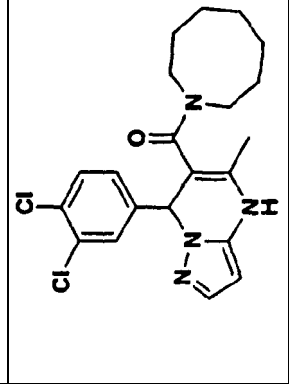
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
215		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(hidroxidifenilmetil)piperidina	573
216		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-fluoro-fenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	431
217		2-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	478
218		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(fenilamino)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	442

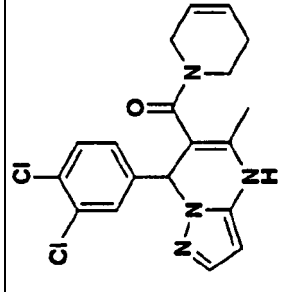
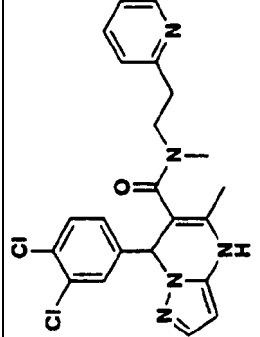
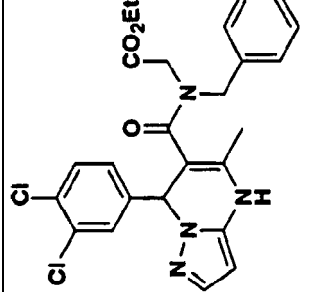
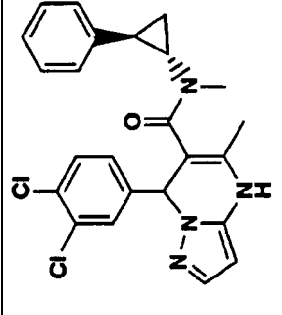
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
219		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(fenil-amino)metil]pirrolidina	482
220		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
221		3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazol	395
222		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina	377

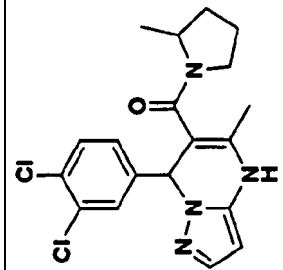
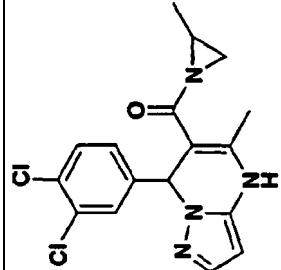
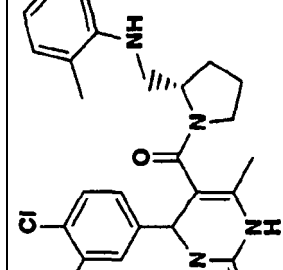
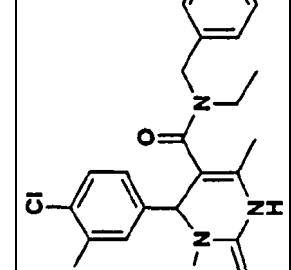
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
223		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,4-dihidro-1H-indol	425
224		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]azetidina	363
225		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	405
226		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidroazocina	419

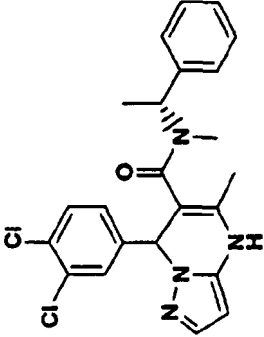
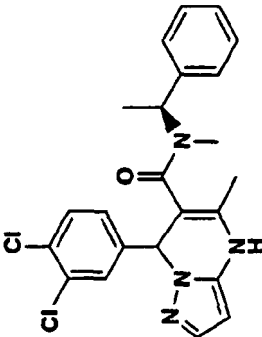
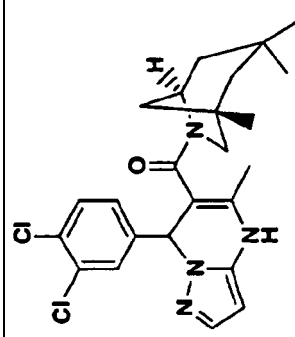
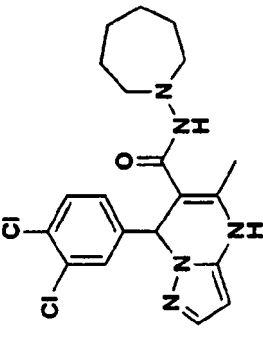
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
227		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	389
228		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	442
229		N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(fenilmetil)glicina éster	499
230		trans-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	439

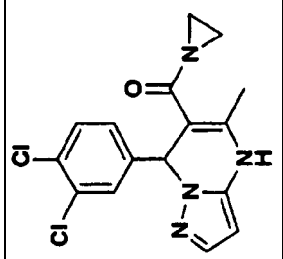
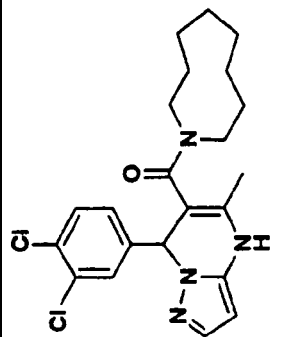
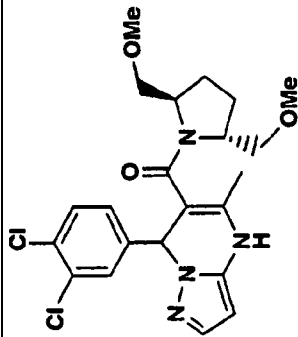
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
231		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilpirrolidina	391
232		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilaziridina	363
233		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[[2,6-dimetilfenil]amino]metil]pirrolidina	510
234		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(4-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	442

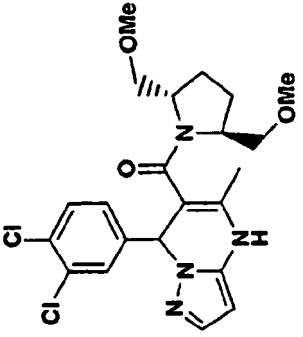
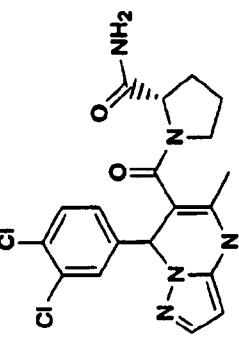
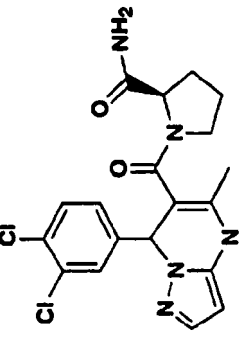
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
235		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441
236		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441
237		6-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3,2,1]octano	459
238		7-(3,4-diclorofenil)-N-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	420

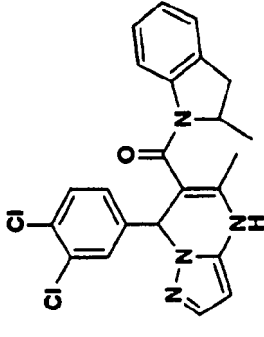
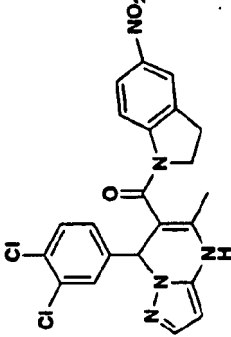
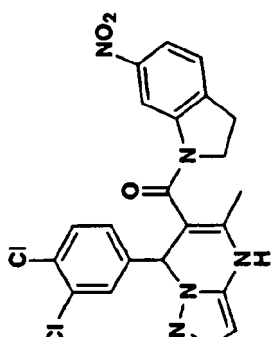
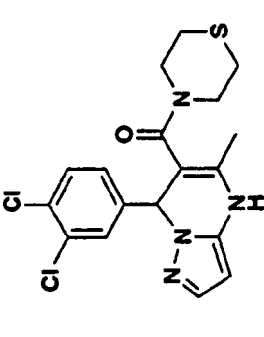
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
239		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]aziridina	349
240		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidro-1H-azonina	433
241		(2R-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis(metoximetil)-pirrolidina	465

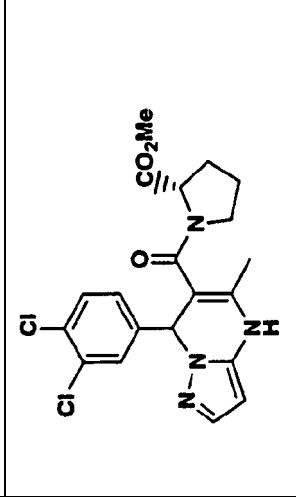
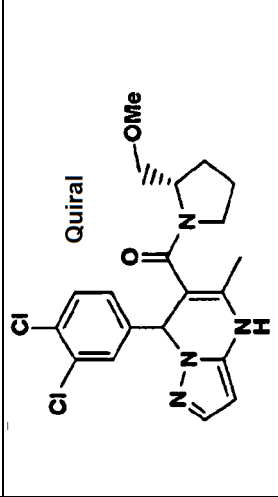
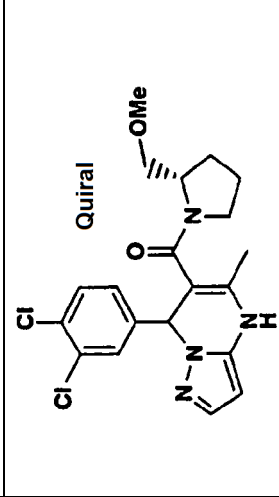
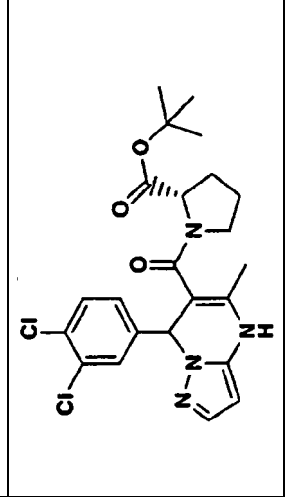
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
242		(2S-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis-(metoximetil)pirrolidina	465
243		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolinamida	420
244		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolinamida	420

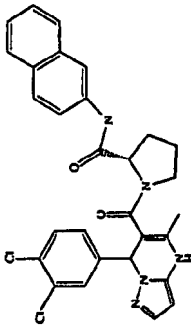
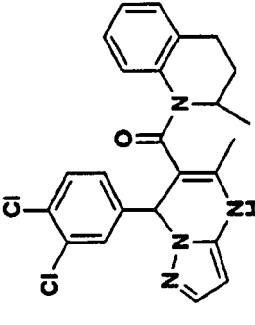
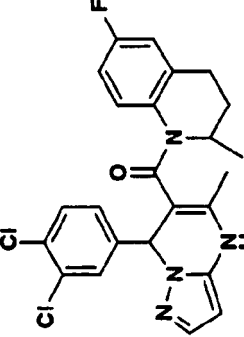
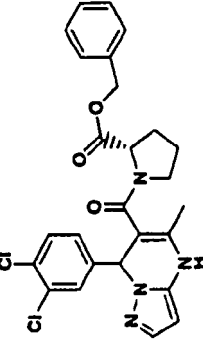
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
245		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-2-metil-1H-indol	439
246		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-5-nitro-1H-indol	470
247		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-6-nitro-1H-indol	470
248		4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-tiomorfolina	409

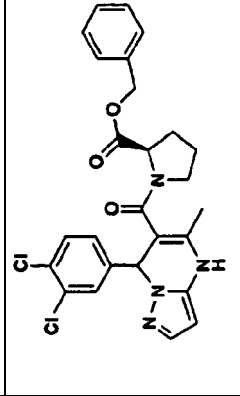
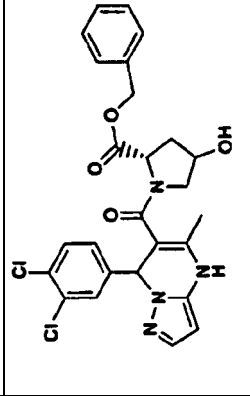
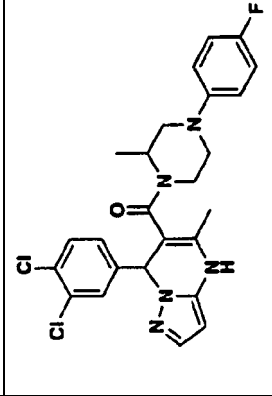
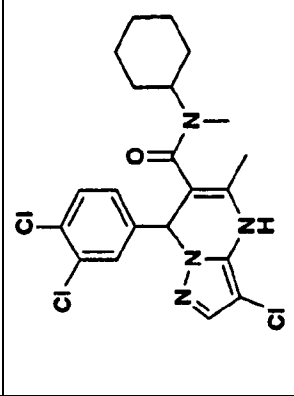
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
249		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina metil éster	435
250		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A	421
251		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero B	421
252		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina 1,1-dimetiletil éster	477

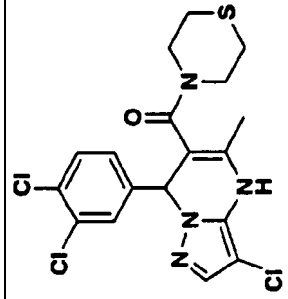
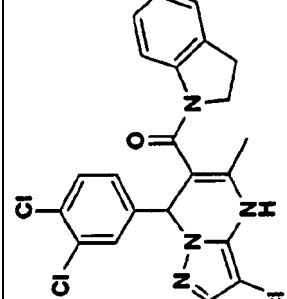
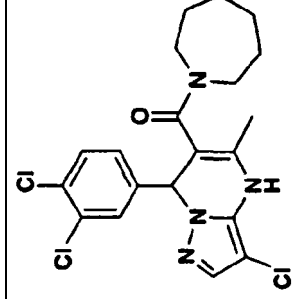
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
253		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-naftalenil)-L-prolinamida	560
254		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina	453
255		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina	471
256		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina fenilmetil éster	511

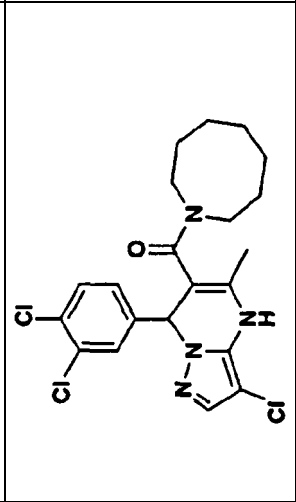
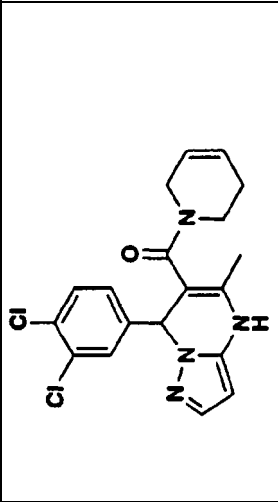
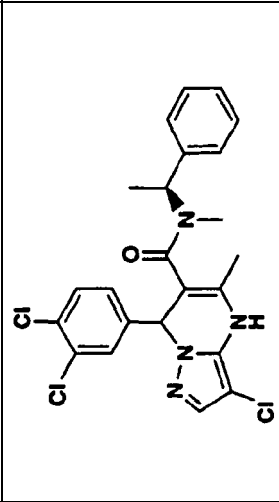
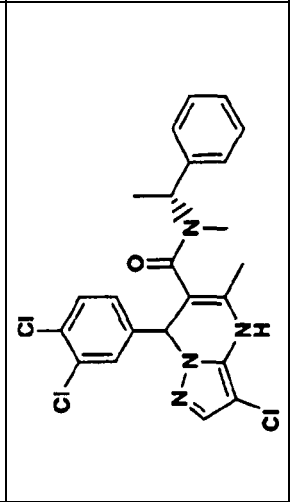
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
257		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolina fenilmetil éster	511
258		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxi-L-prolina fenilmetil éster	527
259		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina	500
260		3-cloro-N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	453

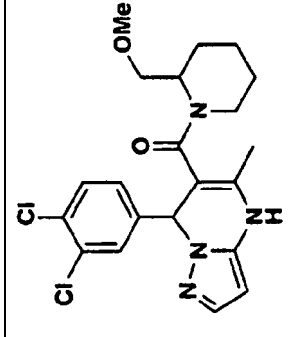
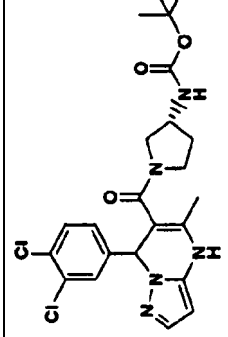
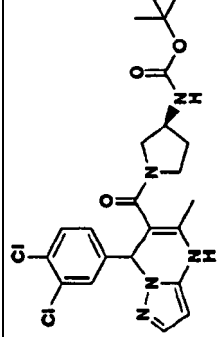
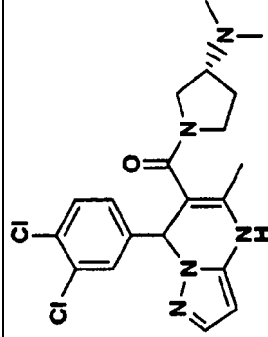
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
261		4-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina	443
262		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	459
263		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	439

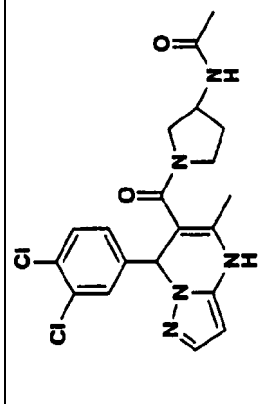
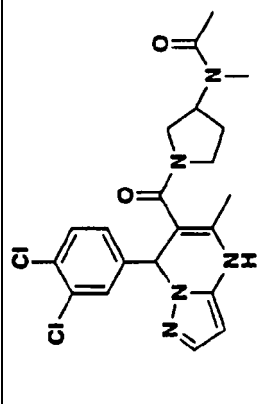
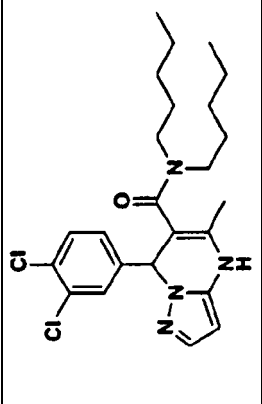
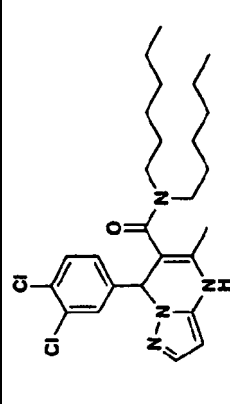
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
264		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	453
265		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	423
266		3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
267		3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475

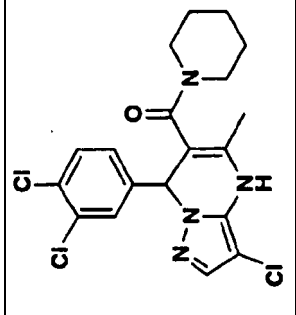
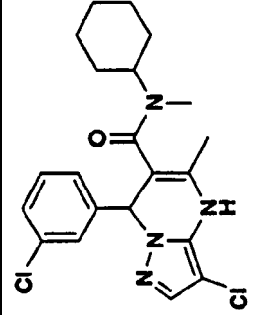
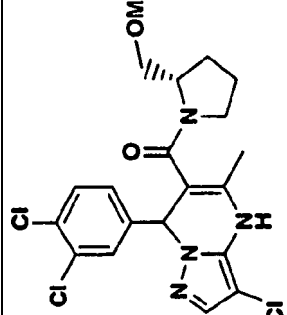
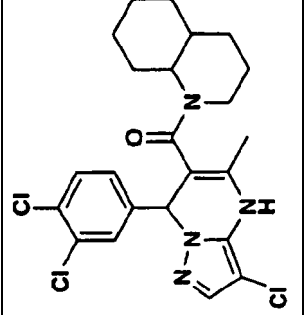
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
268		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]-2-(metoxi-metil)piperidina	435
269		1,1-dimetiletili éster del ácido [(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico	492
270		1,1-dimetiletili éster del ácido [(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico	492
271		(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-(dimetilamino)pirrolidina	420

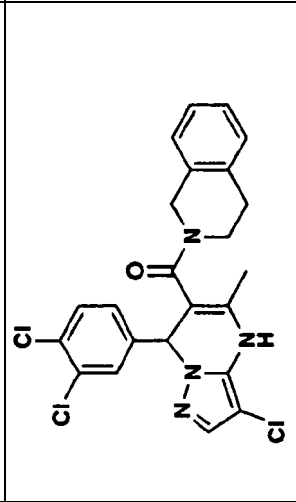
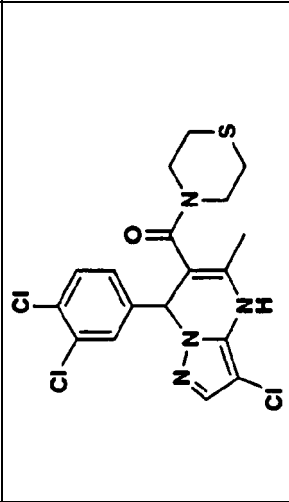
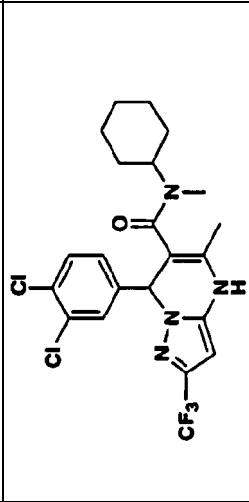
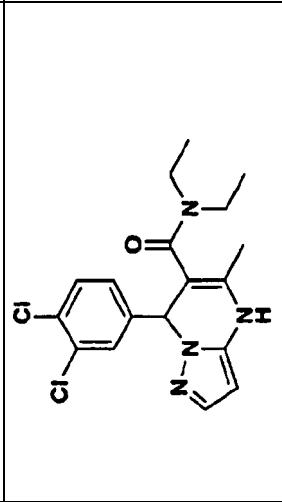
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
272		N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]acetamida	434
273		N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]-N-metilacetamida	448
274		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipentil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	463
275		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dihexil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	491

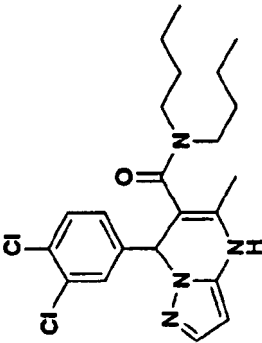
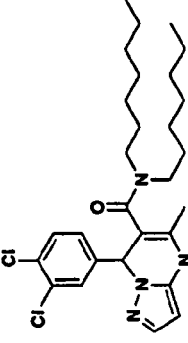
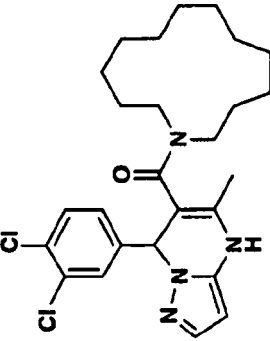
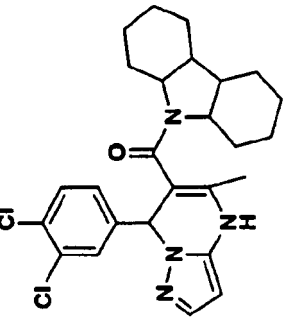
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
276		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	425
277		3-cloro-7-(3-clorofenil)-N-ciclohexil-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
278		(2S)-1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455
279		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina	479

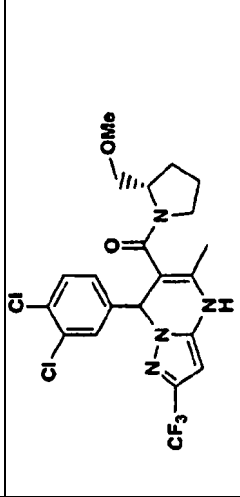
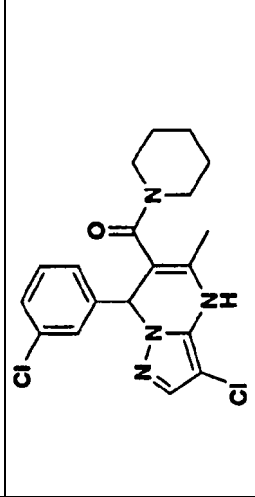
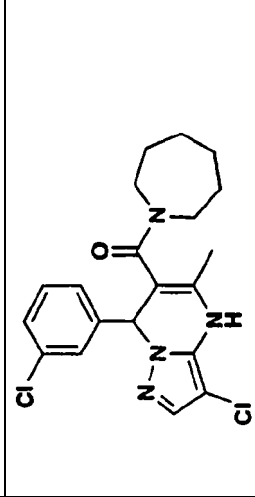
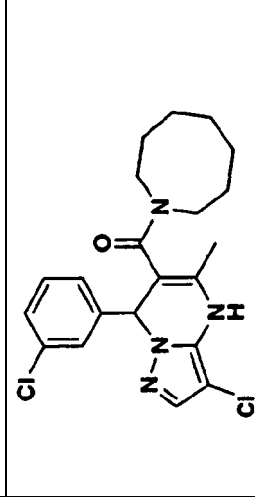
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
280		2-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	473
281		4-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina	409
282		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487
283		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	379

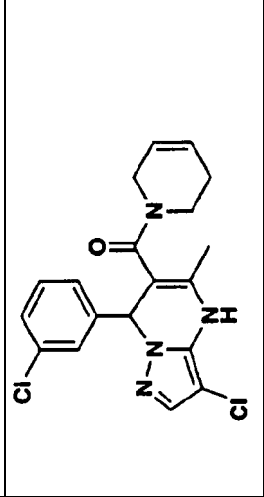
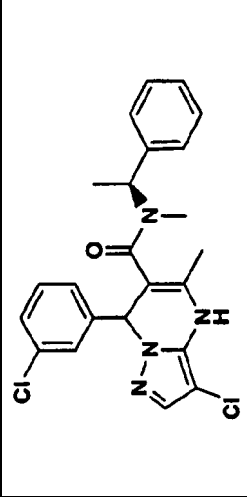
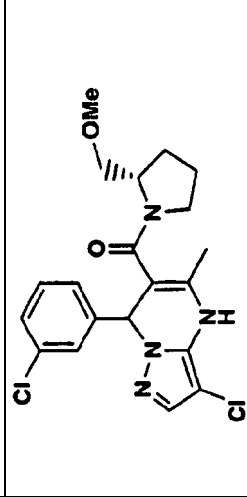
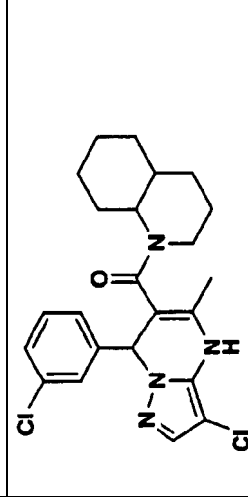
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
284		N,N-dibutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	435
285		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-diheptil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	519
286		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-azaciclotridecano	489
287		9-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-dodecahidro-1H-fluoreno	485

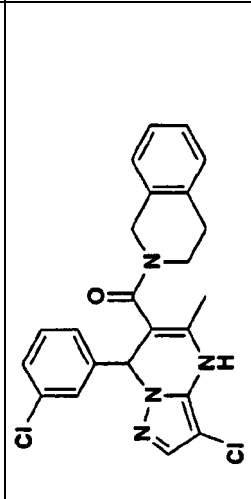
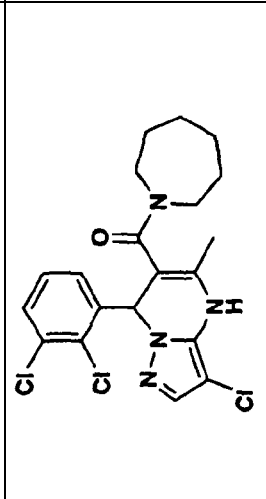
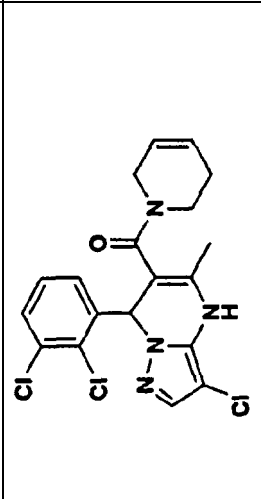
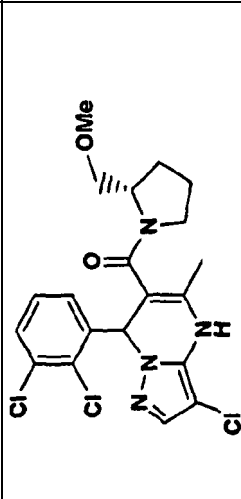
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
288		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina	489
289		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	391
290		1-[[3-cloro-7-(3-cloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	405
291		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	419

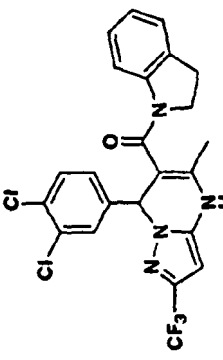
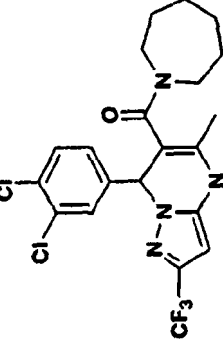
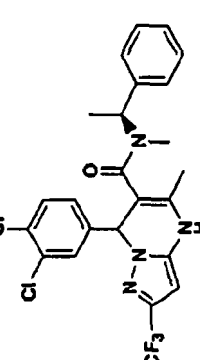
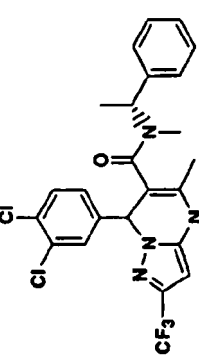
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
292		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	389
293		3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-fenil-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441
294		(2S)-1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421
295		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina	445

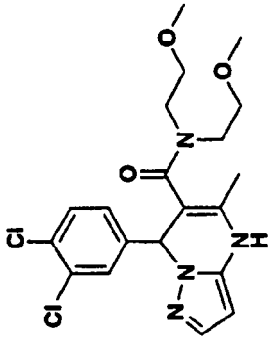
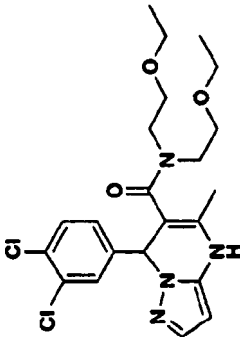
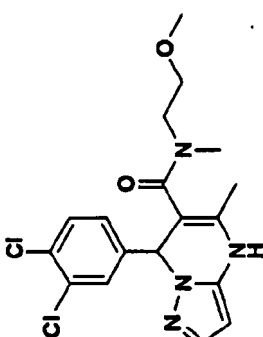
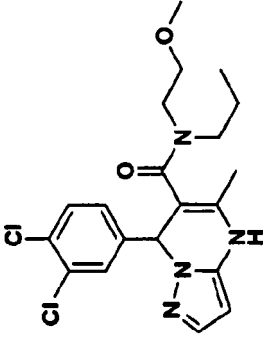
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
296		2-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	439
297		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	439
298		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	423
299		(2S)-1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455

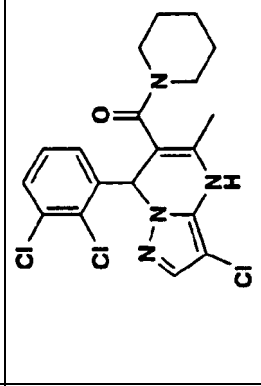
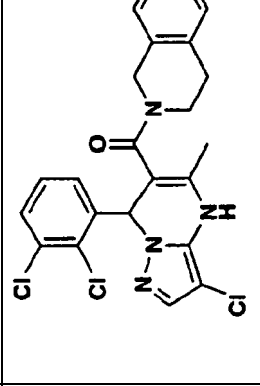
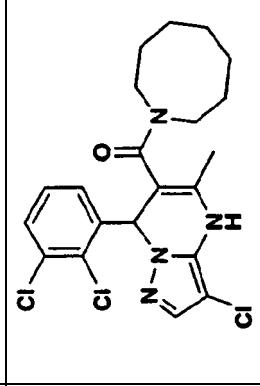
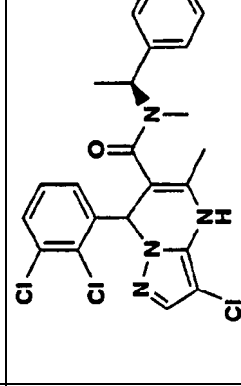
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
300		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	493
301		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	473
302		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-di-metil-N-[(1S)-1-feniletil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509
303		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509

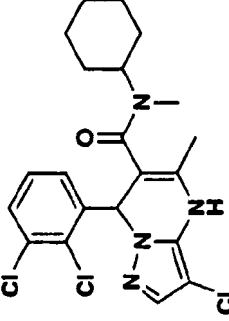
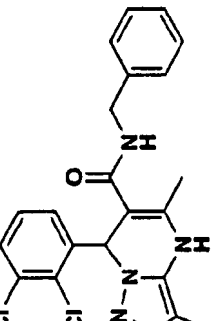
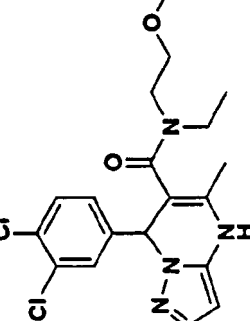
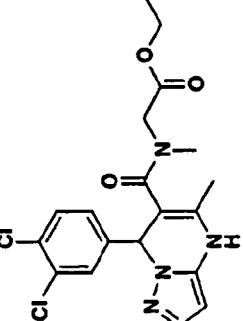
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
304		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	439
305		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-bis(2-etoxietil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	467
306		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	395
307		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	423

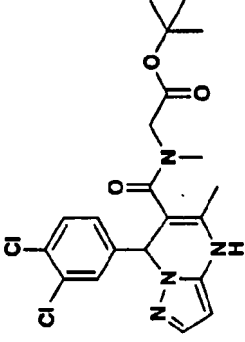
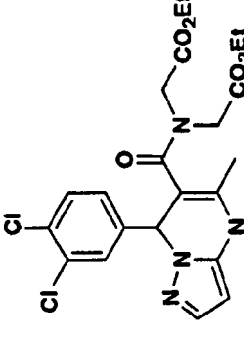
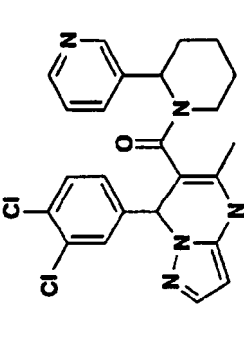
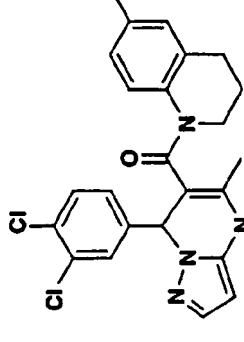
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
308		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	425
309		2-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	473
310		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	453
311		3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475

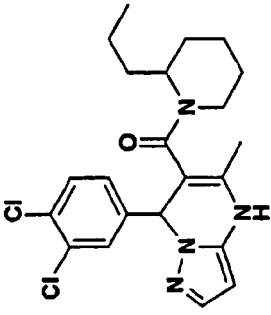
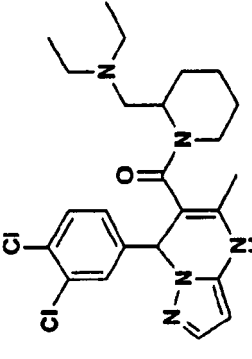
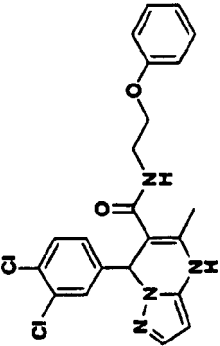
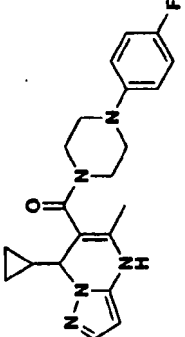
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
312		3-cloro-N-ciclohexil-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	453
313		3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	447
314		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	409
315		N-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina etil éster	423

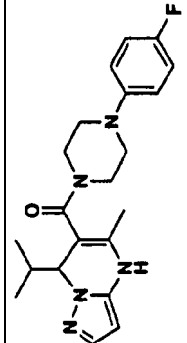
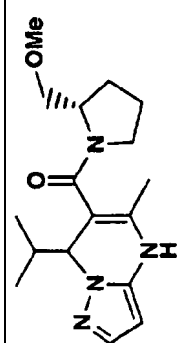
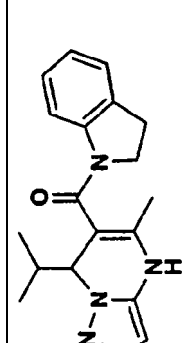
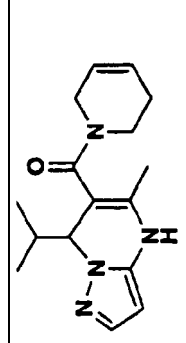
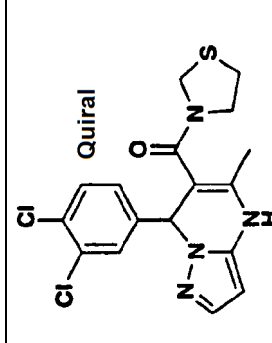
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
316		N-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina dimetiletil éster	451
317		N-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicina etil éster	495
318		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-piridinil)piridina	468
319		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilquinolina	453

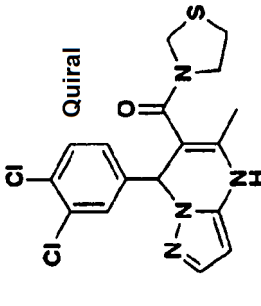
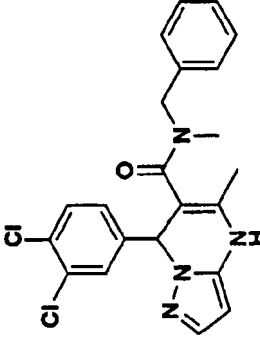
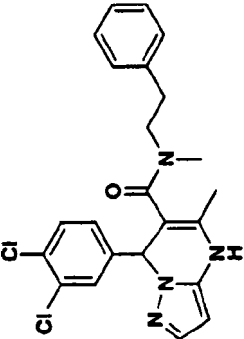
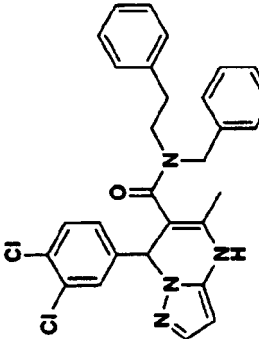
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
320		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-propilpiperidina	433
321		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[[di(etilamino)metil]piperidina	476
322		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	443
323		1-[[7-(7-ciclopropil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	381

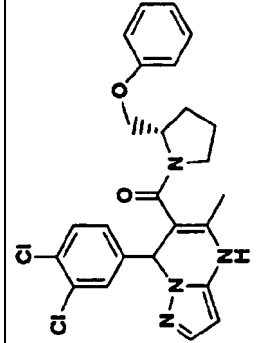
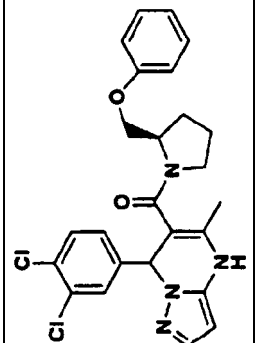
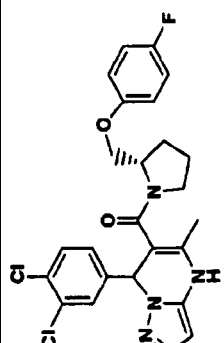
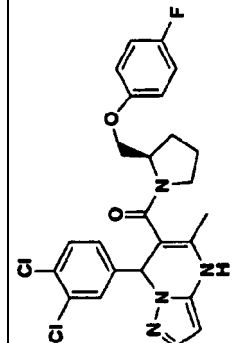
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
324		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	383
325		(2S)-1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	318
326		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	322
327		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	286
328		3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero A	395

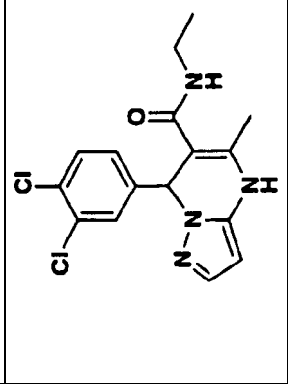
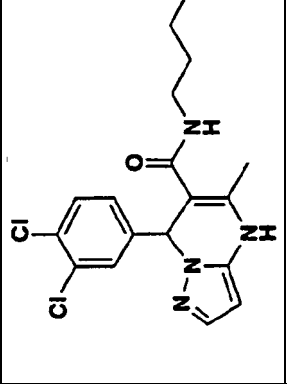
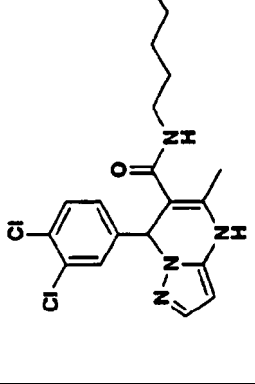
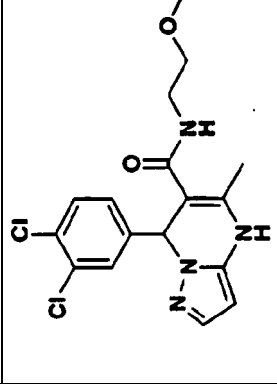
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
329		3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero B	395
330		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(fenil-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	427
331		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441
332		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	517

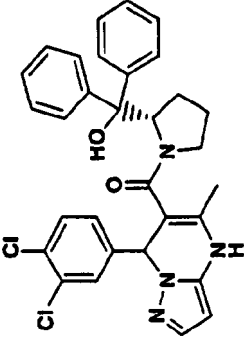
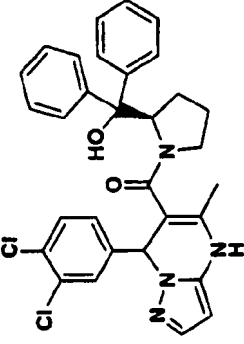
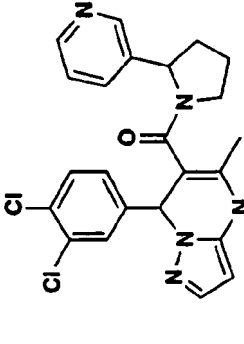
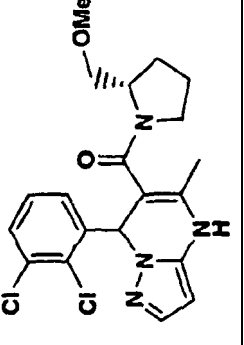
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
333		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina	483
334		(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina	483
335		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-pirrolidina	501
336		(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-pirrolidina	501

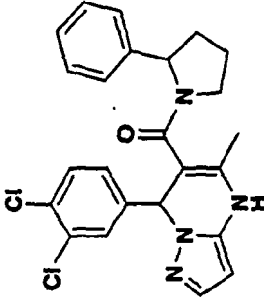
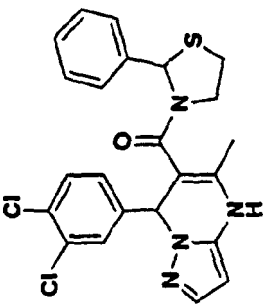
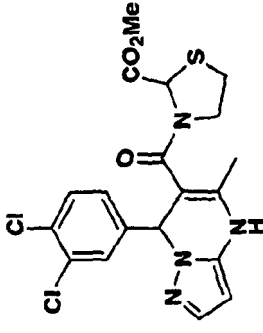
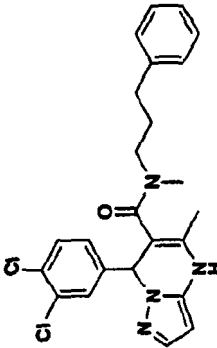
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
337		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	351
338		N-Butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	379
339		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-pentilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	393
340		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	381

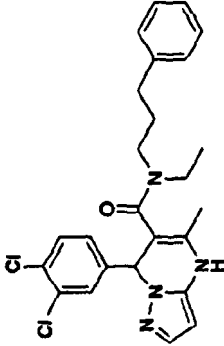
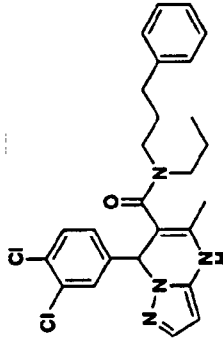
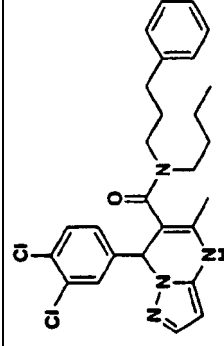
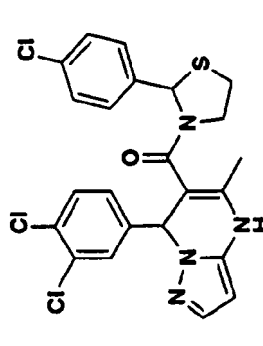
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
341		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(hidroxidifenilmetil) pirrolidina	559
342		(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(hidroxidifenilmetil) pirrolidina	559
343		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-piridinil)pirrolidina	454
344		(2S)-1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421

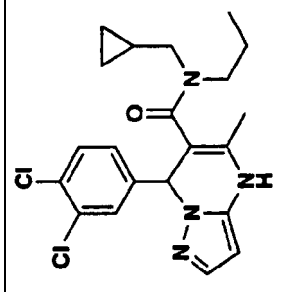
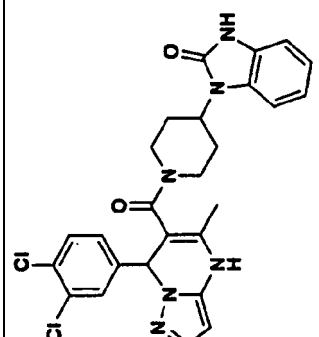
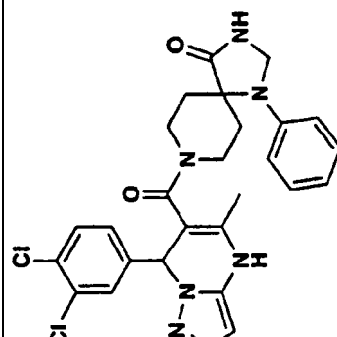
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
345		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenilpirrolidina	453
346		3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-feniltiazolidina	471
347		éster metílico del ácido 3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-tiazolidinacarboxílico	453
348		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	455

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
349		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	469
350		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	483
351		N-Butil-7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	497
352		2-(4-clorofenil)-3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]itiazolidina	505

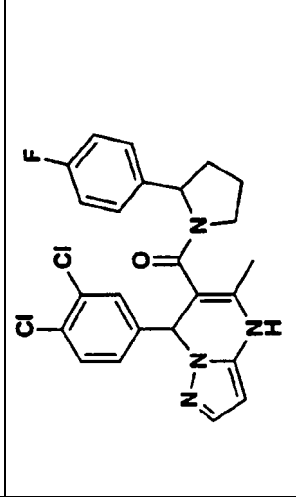
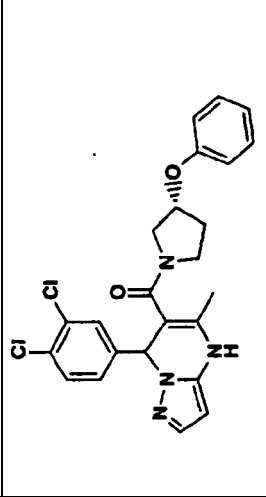
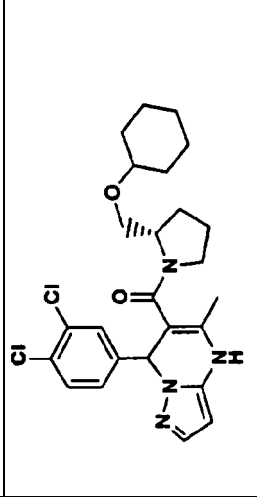
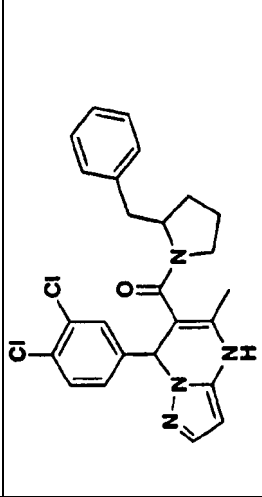
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
353		N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
354		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-1-il)piperidina	523
355		8-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona	537

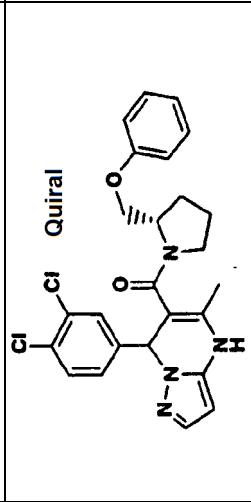
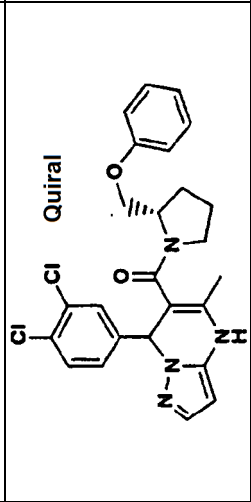
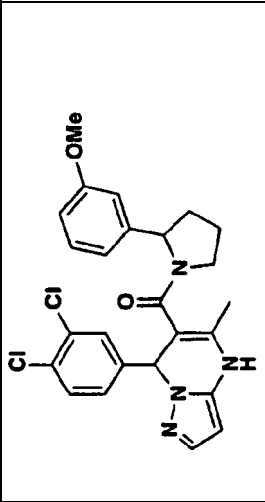
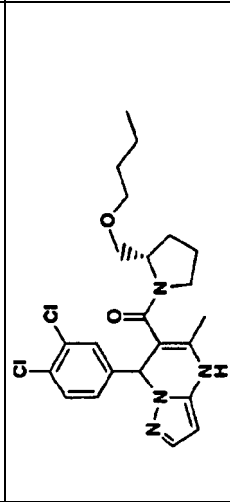
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
356		4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	499
357		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-fenil-etil)pirrolidina	481
358		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-metoxi-fenil)pirrolidina	483
359		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-metoxi-fenil)pirrolidina	483

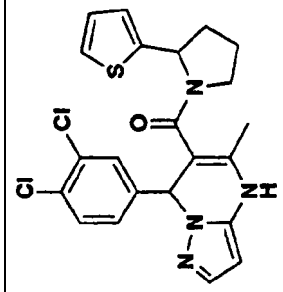
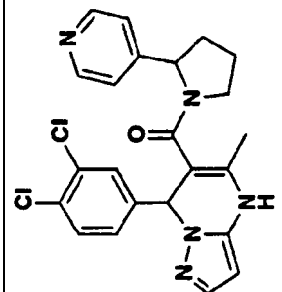
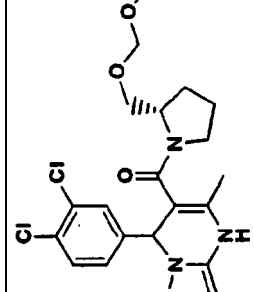
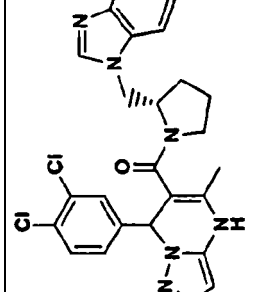
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	($M+H$)
360		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina	471
361		(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina	469
362		(2S)-2-[(ciclohexil-oxi)metil]-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina	489
363		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenil-metil)pirrolidina	467

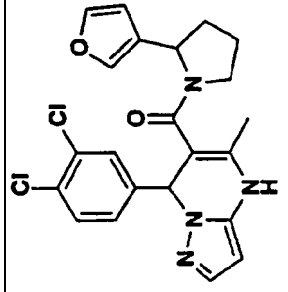
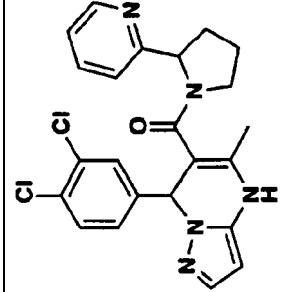
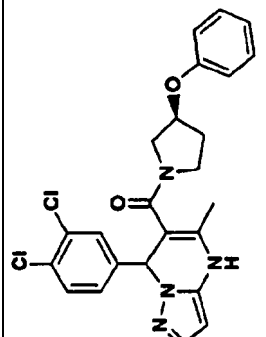
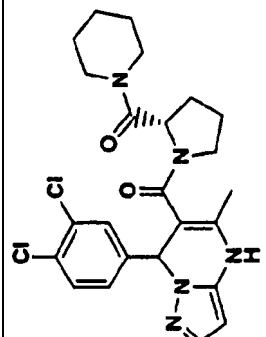
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
364		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina, diastereómero A	483
365		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina, diastereómero B	483
366		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metoxi-fenil)pirrolidina	483
367		(2S)-2-(Butoximetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina	463

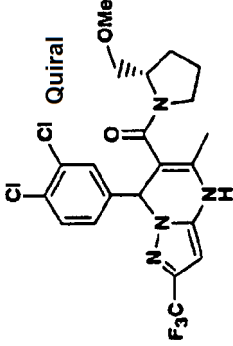
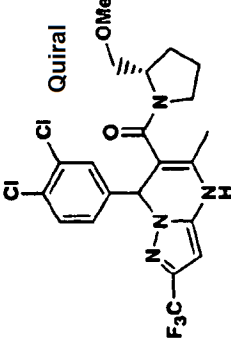
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
368		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-tienil)pirrolidina	459
369		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina	454
370		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(metoximetoxi)-metil]pirrolidina	451
371		(2S)-2-(1H-Bencimidazol-1-ilmetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina	507

(continuación)

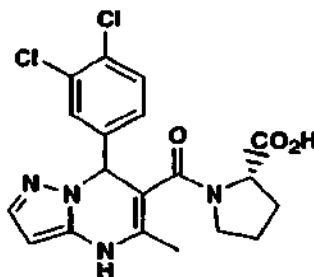
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
372		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina	443
373		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina	454
374		(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina	469
375		(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina	488

(continuación)

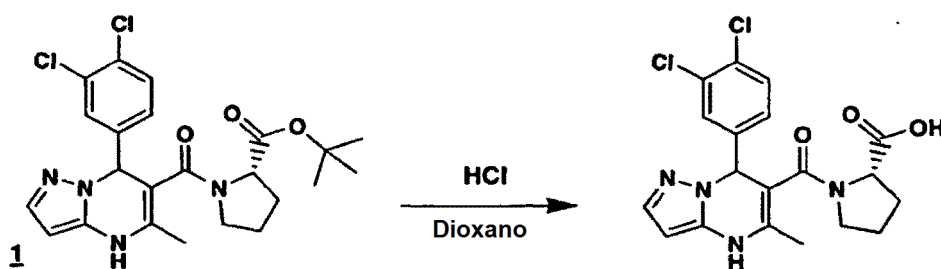
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
376		(2S)-1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A	489
377		(2S)-1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero B	489

Ejemplo 378

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina



Procedimiento:



5

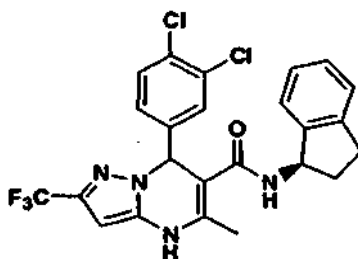
Compuesto 1: El compuesto 1 (el compuesto del Ejemplo 252) se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170.

Compuesto del Título: Se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 4 M en Dioxano) al compuesto 1 (0,05 g, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla se concentró al vacío. El análisis por CL/EM del residuo indicó que todavía quedaba material de partida. Se añadió más cantidad de ácido clorhídrico (5 ml, 4 M en Dioxano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El análisis por TLC indicó que el compuesto 1 se había consumido. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. El análisis por CL/EM indicó que el compuesto todavía era impuro (puro al 50%). CL/EM de Fase Inversa: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Diastereómero A Tr = 3,34, Diastereómero B Tr = 3,49 min. EM (M+H: 421). El producto se trituró con diclorometano para dar 0,014 g (rendimiento del 32%) del compuesto del título (puro al 85% por HPLC). CL/EM de Fase Inversa: YMC S5 4,6 x 50 mm combiscreen, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%), 4 ml/min. Diastereómero A Tr = 2,82, Diastereómero B Tr = 2,97 min.

20

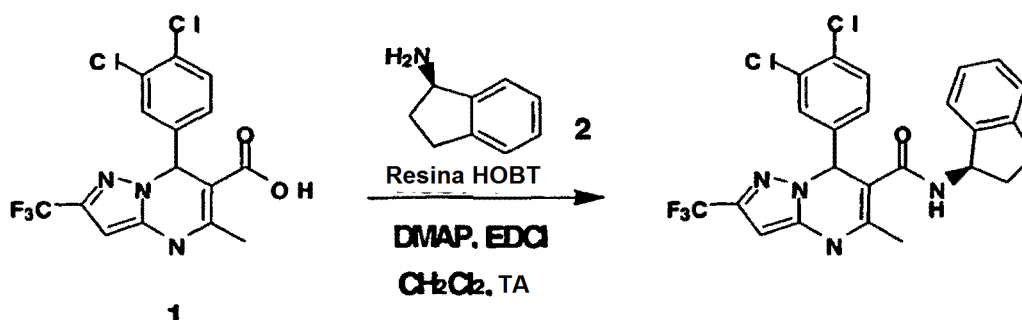
Ejemplo 379

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida



25

Procedimiento:

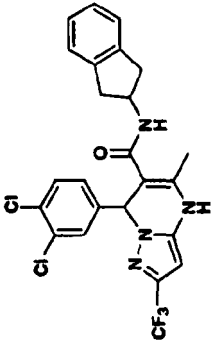
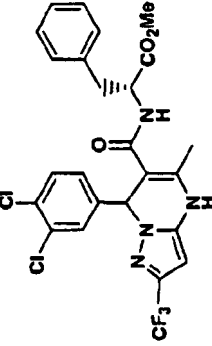
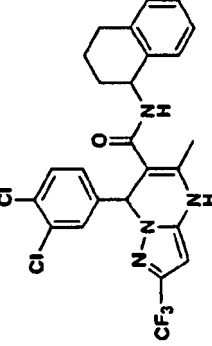
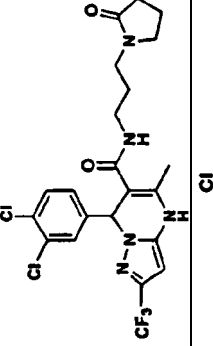
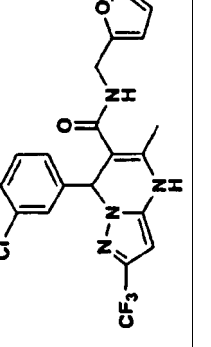


Compuesto 1: El compuesto 1 se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 17.

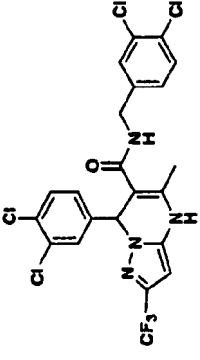
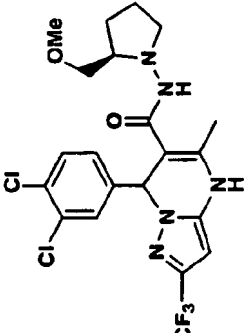
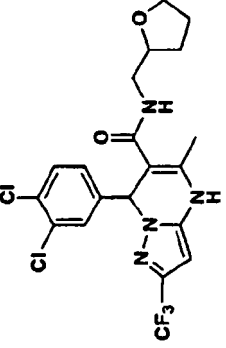
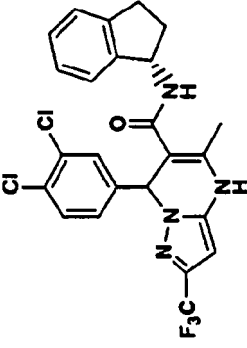
5 **Compuesto del Título:** A una suspensión de resina de HOBT soportada con poliestireno (NovaBiochem, >1,2 mmol/g, 50 mg, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (1,0 ml) se le añadieron el Compuesto 1 (47 mg, 2,0 equiv.), EDCI (23 mg, 2,0 equiv.) y DMAP (0,7 mg, 0,1 equiv.). La suspensión se agitó vigorosamente usando un VORTEX-GENIE2 durante 1 h. Después, el disolvente se drenó y la resina se lavó secuencialmente con DMF (3 x 2 ml), THF (3 x 2 ml), y CH₂Cl₂ (3 x 2 ml) con agitación vigorosa. La resina se suspendió de nuevo en CH₂Cl₂ (1 ml) y a la cual se le añadió (R)-(-)-Aminoindano 2 (0,006 ml, 0,8 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se drenó y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) con agitación vigorosa. Todas las soluciones de lavado se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 100% para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%), 4 ml/min. Tr = 2,96 min, (diastereómeros, puro al 96%). EM (M+H): 507.

Ejemplos 380-391

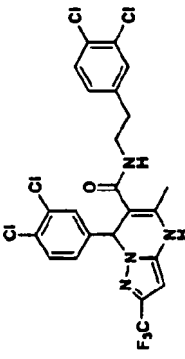
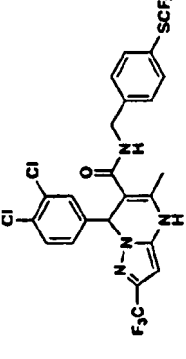
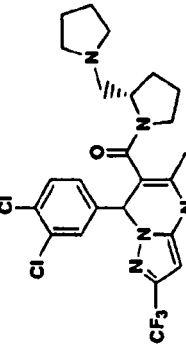
Los compuestos de los Ejemplos 380-391, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 379.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
380		7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	507
381		N-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-fenilalanina metil éster	553
382		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	521
383		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	516
384		7-(3,4-diclorofenil)-N-(2-furanilmetil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	471

(continuación)

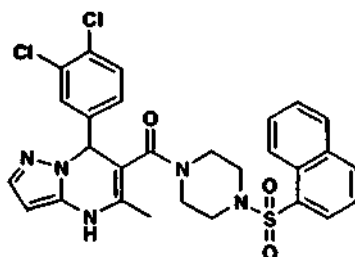
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
385		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-dicloro-fenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	550
386		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	504
387		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
388		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	507

(continuación)

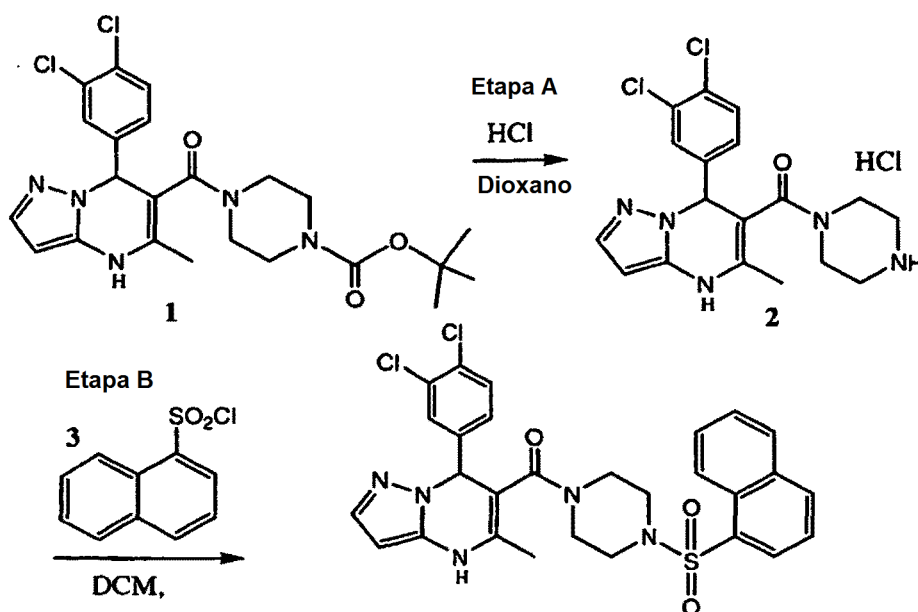
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
389		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	564
390		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-N-[4-(trifluorometil)tio]-fenil]metil]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	581
391		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(1-pirrolidinimetil)-pirrolidina	666

Ejemplo 392

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-naftalenilsulfonyl)piperazina



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** (el compuesto del Ejemplo 60) se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

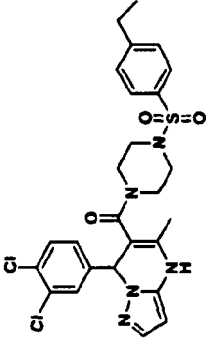
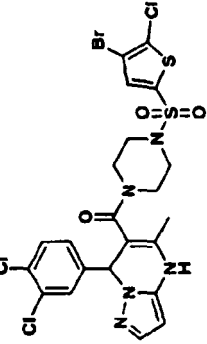
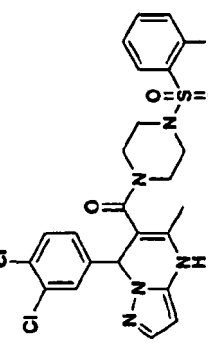
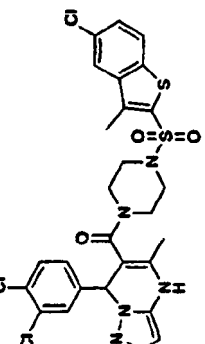
Etapa A: Se añadió HCl (4 M en dioxano) al compuesto sólido **1** (0,53 g, 1,1 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado gomoso. Se añadió diclorometano, quedaba precipitado gomoso. El disolvente se decantó y el residuo se trituró con acetato de etilo (3 x) y se concentró para dar 0,63 g (el 130% contiene residual dioxano) de la sal clorhidrato del compuesto **2** en forma de un polvo de color amarillo claro. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 0,57 min, (puro al 92%). EM (M+H): 392. El compuesto **2** se usó sin purificación.

Etapa B: El compuesto **2** (0,077 g, 0,18 mmol) y el compuesto **3** (0,049 g, 0,22 mmol) se suspendieron en diclorometano (1 ml). Se añadió trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol). Dio como resultado una solución transparente. El análisis por TLC después de 30 min indicó el consumo del material de partida. La mezcla se cargó directamente sobre un cartucho de limpieza Worldwide Monitoring (slicé, CUSIL12M6) que se había equilibrado con hexanos al 10%. La elución con hexanos al 10% (40 ml) se siguió de acetato de etilo al 50%/hexanos (40 ml) y acetato de etilo al 100% (40 ml). Las fracciones más puras (análisis por TLC) se combinaron para dar 0,068 g (rendimiento del 65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,46 min, (puro al 90%). EM (M+H): 582. RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,60 (1H, d, J = 8), 8,05 (2H, m), 7,95 (1H, m), 7,62 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 6 Hz), 6,17 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 2 Hz), 3,23 (8H, m), 1,86 (3H, s).

25

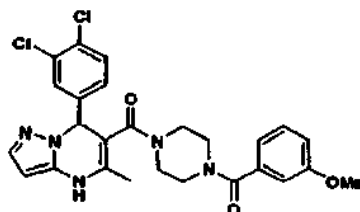
Ejemplos 393-396

Los compuestos de los Ejemplos 393-396, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 392.

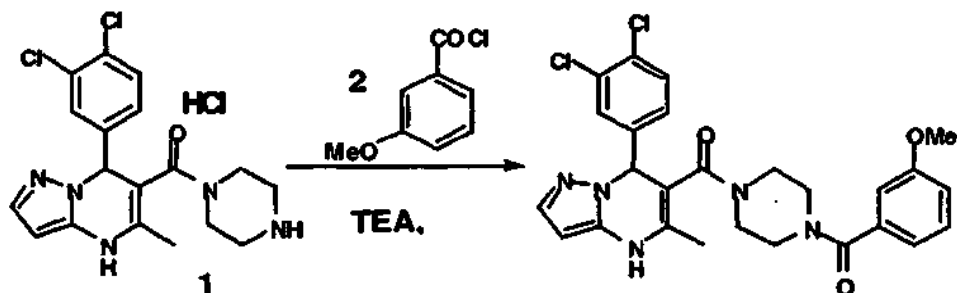
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
393		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[[4-etilfenil]sulfonil]-piperazina	560
394		1-[(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	651
395		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[[2-(trifluoro-metoxi)fenil]sulfonil]piperazina	616
396		1-[(5-cloro-3-metil-benzof[b]tiofen-2-il)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	637

Ejemplo 397

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(3-metoxifenil)carbonil]piperazina



5 Procedimiento:

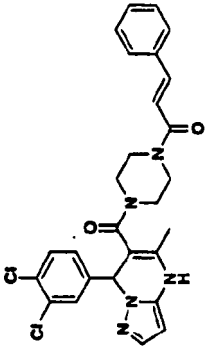
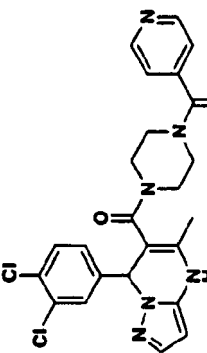


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 392.

Compuesto del Título: El compuesto **1** (0,062 g, 0,15 mmol) y el compuesto **2** (0,025 ml, 0,17 mmol) se suspendieron en diclorometano (1 ml). Se añadió trietilamina (0,040, 0,29 mmol). Dio como resultado una solución transparente. El análisis por TLC después de 30 min indicó el consumo del material de partida. La mezcla se cargó directamente sobre un cartucho de limpieza Worldwide Monitoring (CUSIL12M6) que se había equilibrado con hexanos al 10%. La elución con hexanos al 10% (40 ml) se siguió de acetato de etilo al 50%/hexanos (100 ml) y acetato de etilo al 100% (100 ml). Las fracciones más puras (análisis por TLC) se combinaron para dar 0,022 g (rendimiento del 29%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,69 min, (puro al 90%). EM (M+H: 526).

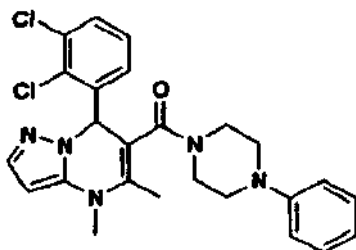
Ejemplos 398 y 399

Los compuestos de los Ejemplos 398 y 399, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 397.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
398		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-oxo-3-fenil-2-propenil)-piperazina	522
399		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina	497

Ejemplo 400

1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 18.

Compuesto del Título: El compuesto **1** (0,08 g, 0,17 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió NaH (0,005 g, 0,22 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (0,012 ml, 0,18 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo del material de partida la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,06 g (75%) del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,99 min, (puro al 96%). EM (M+H: 482).

10


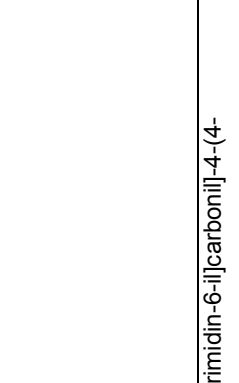
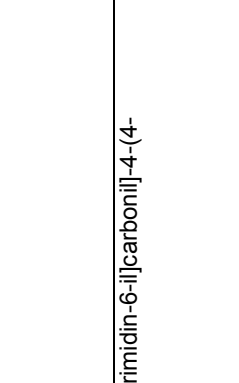
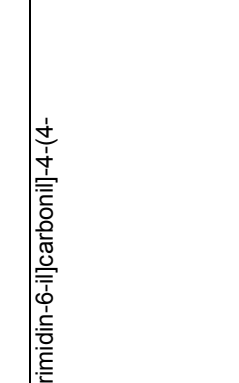
15

Ejemplos 401-406

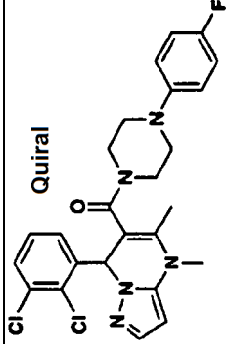
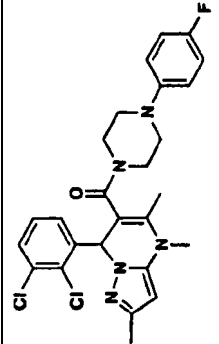
Los compuestos de los Ejemplos 401-406, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 400.

20

La resolución por HPLC del Ejemplo 403, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 35%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min, detección UV a 254 λ proporcionó los enantiómeros A (Ejemplo 405) y B (Ejemplo 404). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254 λ , enantiómero A Tr = 14,4 min, >99% de e.e. Enantiómero B Tr = 28,7 min, >99% de e.e.

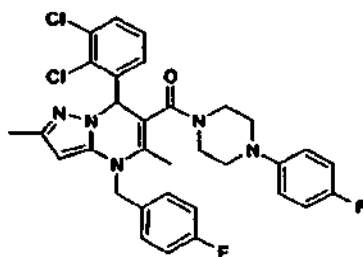
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
401		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil] piperidina	405
402		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	500
403		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	500
404		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	500

(continuación)

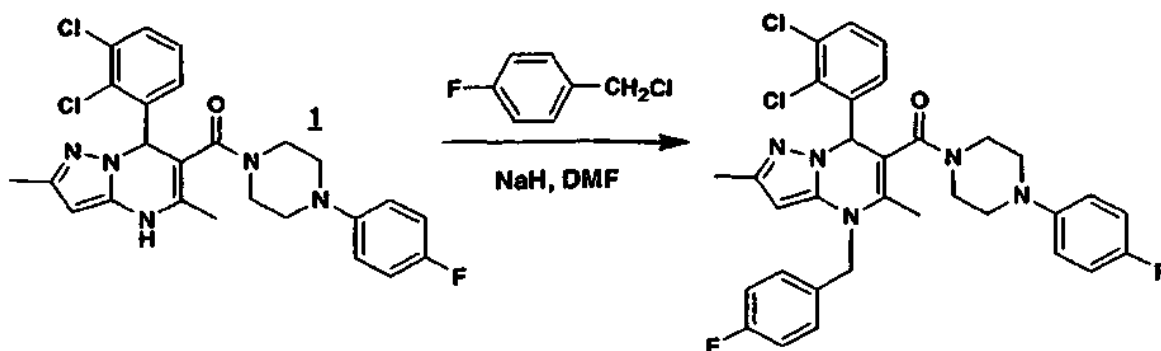
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
405	 <p>Quiral</p>	1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	500
406		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,4,5-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	514

Ejemplo 407

1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4-[(4-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



5 Procedimiento:

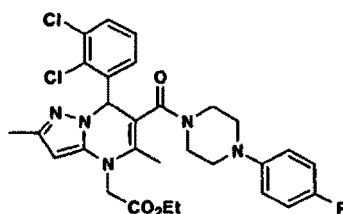


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

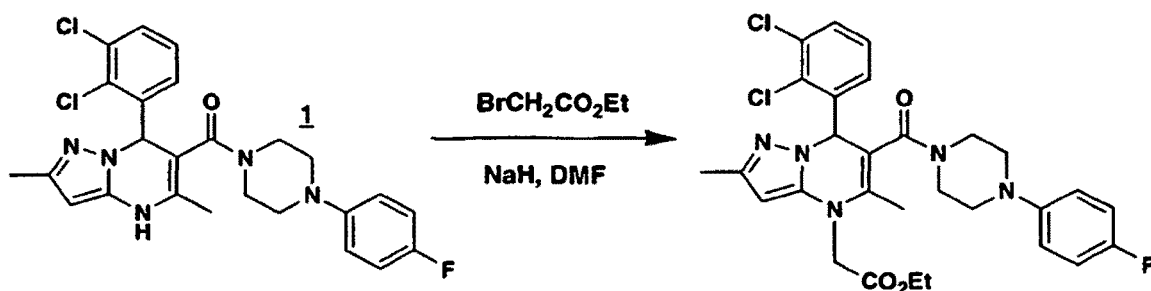
Compuesto del Título: El compuesto **1** (0,10 g, 0,21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió NaH (0,007 g, 0,27 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió cloruro de 4-fluorobencilo (0,028 ml, 0,23 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,09 g (69%) del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,20 min, (puro al 93%). EM (M+H: 608).

Ejemplo 408

20 Éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-acético



Procedimiento:

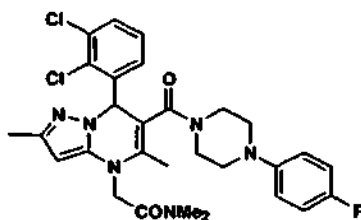


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

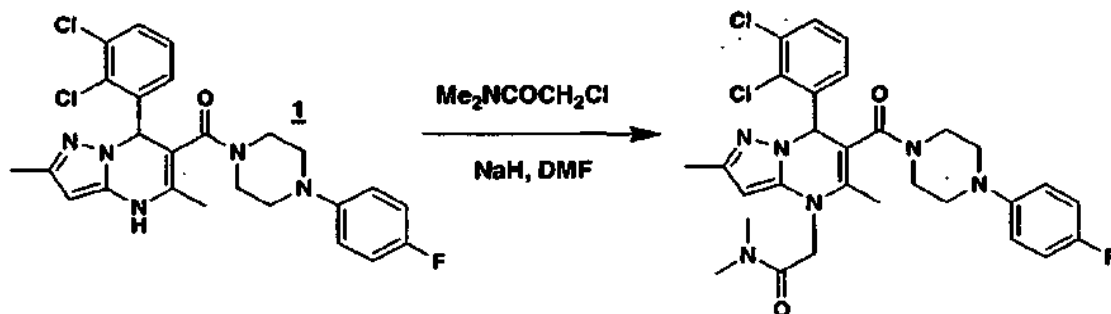
- 5 **Compuesto del Título:** El compuesto **1** (0,10 g, 0,21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió NaH (0,006 g, 0,24 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió bromoacetato de etilo (0,029 ml, 0,26 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,086 g (74%) del compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,22 min, (puro al 97%). EM (M+H: 586).

15 Ejemplo 409

7-(2,3-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-acetamida



Procedimiento:



20

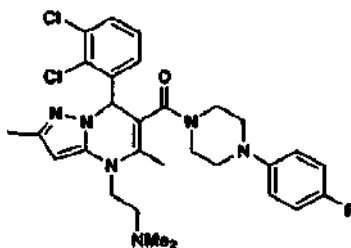
Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

- Compuesto del Título:** El compuesto **1** (0,08 g, 0,16 mmol) se disolvió en dimetilformamida (0,8 ml). Se añadió NaH (0,005 g, 0,19 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,021 ml, 0,21 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de
- 25

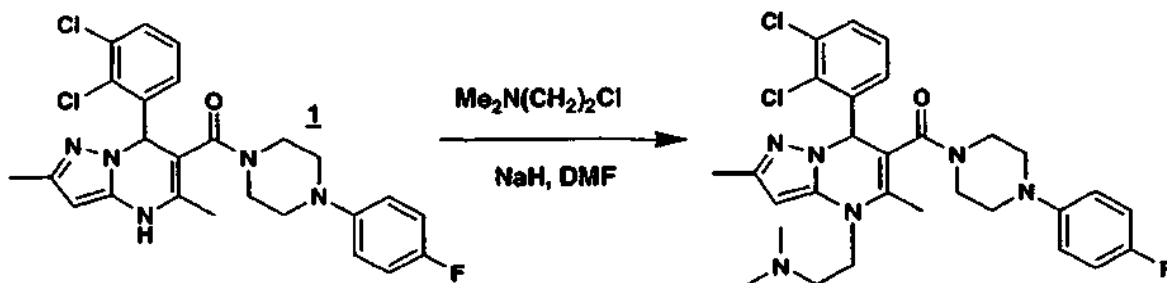
partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,058 g (62%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,63 min, (puro al 93%). EM (M+H: 585).

Ejemplo 410

1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



Procedimiento:

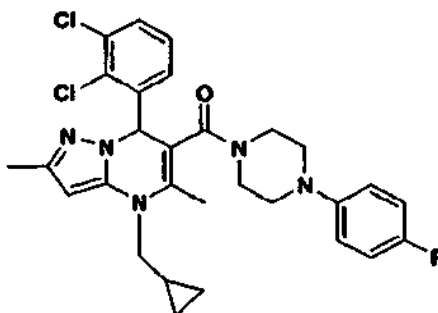


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

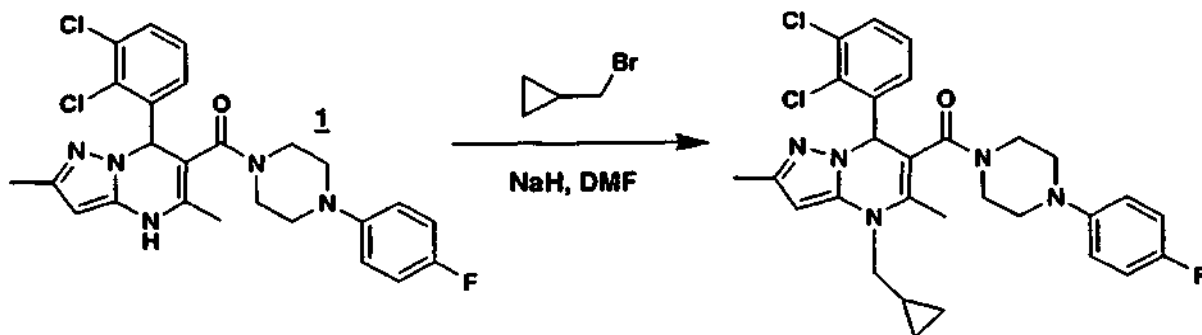
Compuesto del Título: El compuesto **1** (0,11 g, 0,21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió hidruro sódico (0,054 g, 0,47 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (0,040 g, 0,27 mmol). Después de 25 min, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El análisis por CL/EM del residuo indicó la mayor parte del material de partida sin reaccionar. El residuo se disolvió de nuevo en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió hidruro sódico (0,10 g, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (0,15 g, 1,05 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,030 g (25%) del compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 1,72 min, (puro al 92%). EM (M+H: 571).

Ejemplo 411

1-[[4-(Ciclopropilmetil)-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



5 Procedimiento:

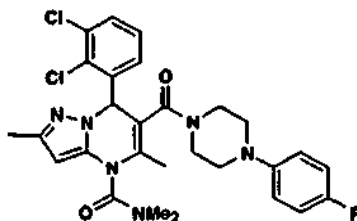


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

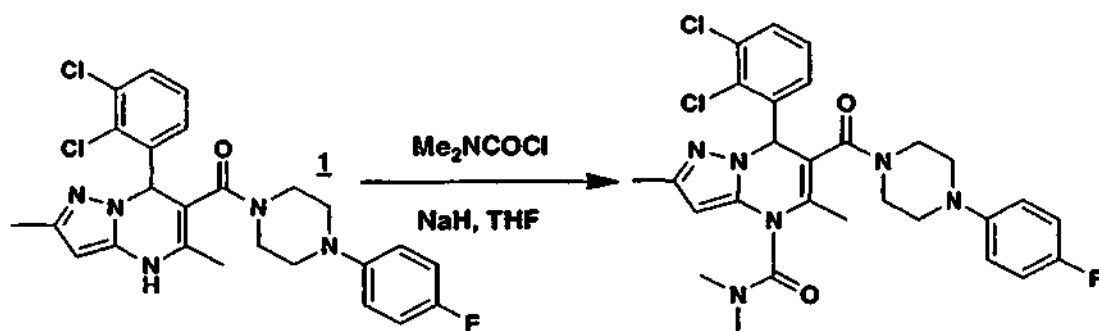
Compuesto del Título: El compuesto **1** (0,11 g, 0,21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió hidruro sódico (0,006 g, 0,25 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,0251 ml, 0,27 mmol). Cuando el análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,104 g (89%) del compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,99 min, (puro al 95%). EM (M+H: 554).

Ejemplo 412

20 7-(2,3-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-carboxamida



Procedimiento:

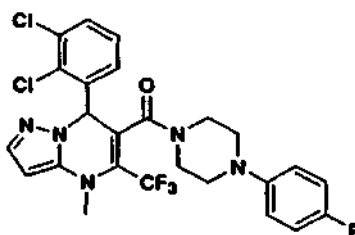


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

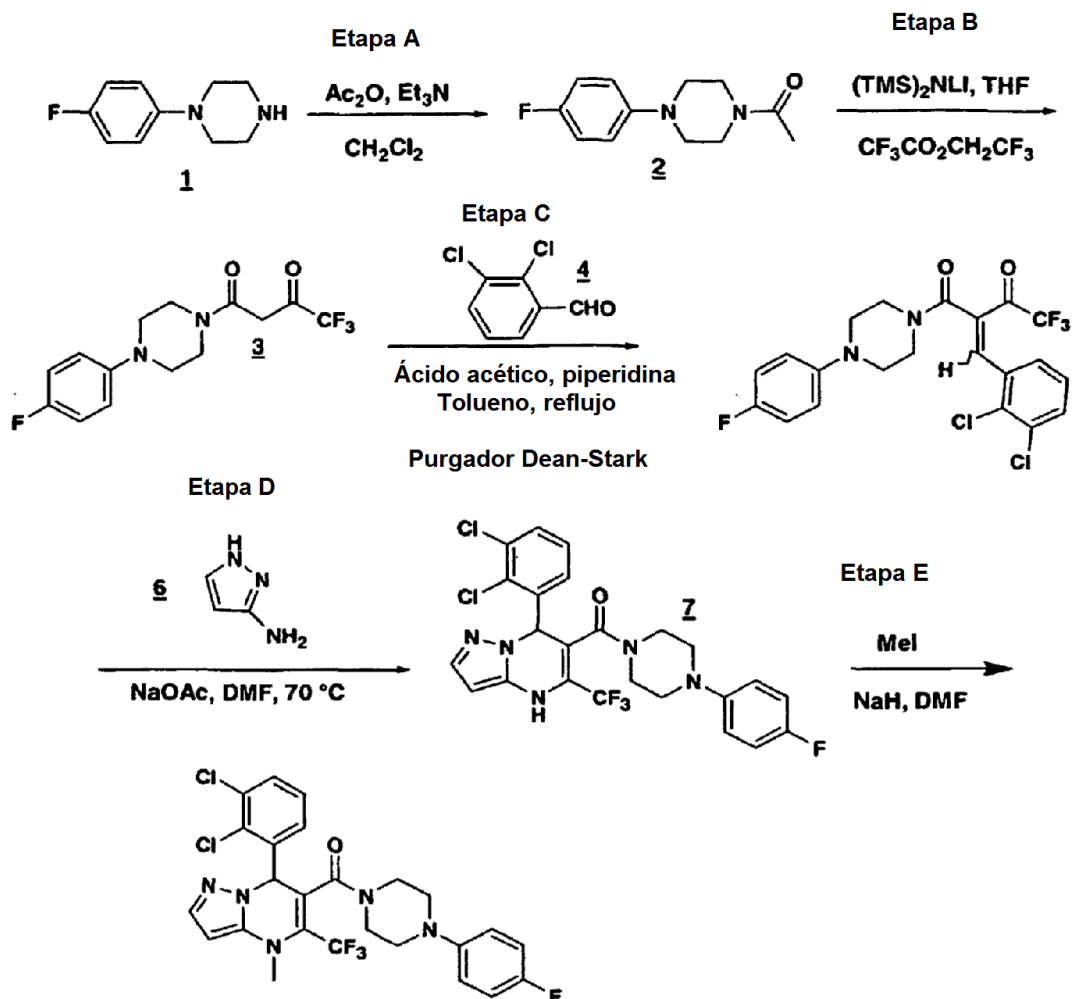
- 5 **Compuesto del Título:** El compuesto **1** (0,22 g, 0,44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml). Se añadió hidruro sódico (0,106 g, 4,44 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamóilo (0,12 ml, 1,33 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. El análisis por TLC (metanol al 5%/diclorometano) indicó el consumo de material de partida, la reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% seguido de metanol al 3%/diclorometano para dar 0,22 g (rendimiento del 87%) del compuesto del título. El análisis por CL/EM indicó que el compuesto era impuro. El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos, seguido de acetato de etilo al 50%/hexanos y acetato de etilo al 100% para dar 0,118 g (rendimiento del 47%) del compuesto del título en forma de un vidrio de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,45 min, (puro al 95%). EM (M+H: 571).
- 10
- 15

Ejemplo 413

- 20 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



Procedimiento:



Etapa A: Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,77 ml, 8,14 mmol) a una solución de 4-(4-fluorofenil)piperazina **1** (1,17 g, 6,49 mmol) en diclorometano (10 ml). El análisis por TLC después de 30 min indicó que la reacción se había completado. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 1,28 g (rendimiento del 89%) del compuesto **2** en forma de un sólido transparente. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 1,58 min, (puro al 92%). EM (M+H: 223). RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 6,96 (2H, m), 6,89 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,07 (4H, m), 2,14 (3H, s). El compuesto **2** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa B: Se añadió gota a gota hexametildisililazida de litio (6,1 ml, 6,1 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a una solución a -78°C del compuesto **2** (1,22 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). Después de 40 min, a la solución de color amarillo se le añadió trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,9 ml, 6,6 mmol). La reacción se volvió de color amarillo a transparente. Después de 10 min más, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min más, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró sobre suficiente gel de sílice de tal forma que se obtuvo un polvo fluido. El polvo resultante se cargó sobre una columna de cromatografía rellena previamente con gel de sílice y acetato de etilo 30%/hexanos. La elución con acetato de etilo al 30%/hexanos proporcionó 0,998 g (rendimiento del 57%) del compuesto **3** en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 40-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,87 min, (puro al 90%). EM (M+H: 319). RMN (CDCl_3 , 400 MHz): (observe el compuesto existe en la forma enol) 7,00 (2H, m), 6,90 (2H, m), 5,80 (1H, s), 3,79 (4H, m), 3,13 (4H, m).

Etapa C: El compuesto **3** y el compuesto **4** se condensaron como se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2

Etapa B para dar el compuesto **5**. El compuesto **5** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

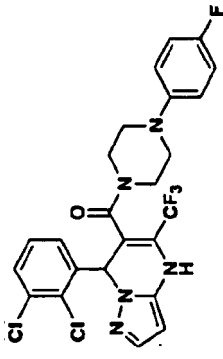
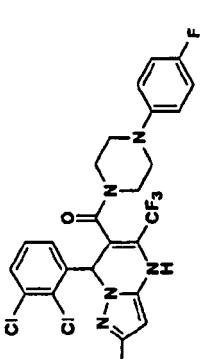
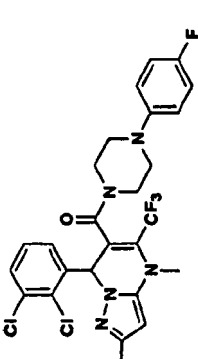
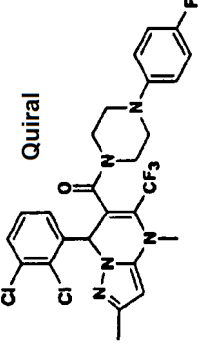
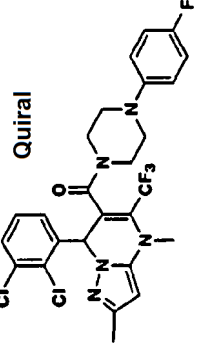
Etapa D: El compuesto **5** y el compuesto **6** se condensaron como se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2 Etapa C1 para dar el compuesto **7**. CL/EM de Fase Inversa del compuesto 6 en bruto: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 4,12 min, (puro al 58%). EM (M+H: 540). El compuesto **7** se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-50%/hexanos seguido de recristalización en acetato de etilo/hexanos para dar 0,084 g (rendimiento del 6%) del compuesto **7** en forma de un sólido de color blanco. CL de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%), 4 ml/min. Tr = 4,15 min, (puro al 92%).

Etapa E: El compuesto **7** (0,08 g, 0,14 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió NaH (0,005 g, 0,19 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó durante 305 min. Se añadió yodometano (0,010 ml, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se inactivó con cloruro de amonio saturado, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa: columna YMC S5 ODS 20 x 100 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 10 min, 30-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 20 ml/min. Tr = 10,6 min para dar 0,037 g (45%) del compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,83 min. EM (M+H: 568). CL de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con 0,2% H₃PO₄, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con 0,2% H₃PO₄), 4 ml/min. Tr = 4,37 min, puro al 89%.

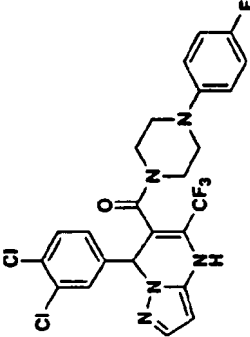
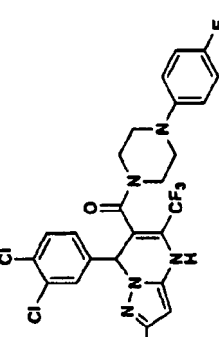
Ejemplos 414-421

Los compuestos de los Ejemplos 414-421, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 413.

La resolución por HPLC del Ejemplo 416, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 50%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 418) y **B** (Ejemplo 417). Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 50%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 14,4 min, 89% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 28,7 min, 87% de e.e.

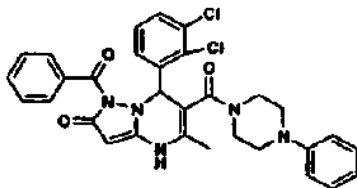
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
414		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	554
415		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	554
416		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	568
417		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B	568
418		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero A	568

(continuación)

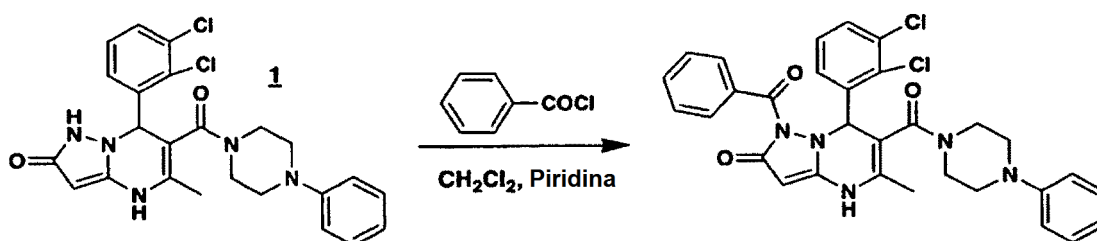
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
419		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	540
420		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	554

Ejemplo 421

1-[[1-Benzoil-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



Procedimiento:



5

Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

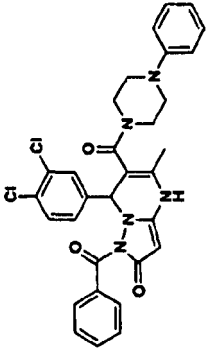
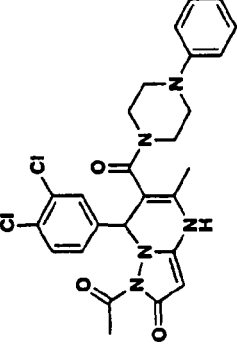
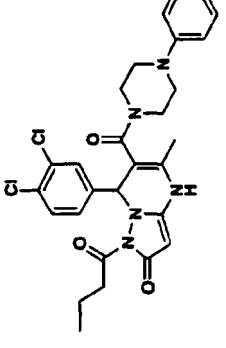
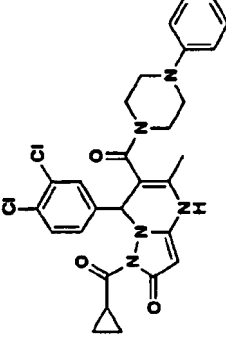
Compuesto del Título: Se añadieron cloruro de benzoilo (0,007 ml, 0,06 mmol) y piridina (0,008 ml, 0,10 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,08 g, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 1 h, el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexanos para dar 0,024 g (81%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 4,05 min, (puro al 86%). (M+H: 588). RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,37 (2H, t, J = 8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,08 (1H, m), 6,9-6,7 (3H, m), 6,45 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 4,15-2,8 (6H, m), 2,20 (1H, s a), 1,88 (3H, s), 1,45 (1H, s a).

15

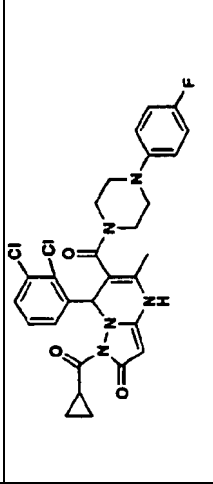
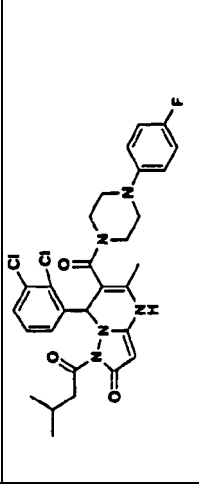
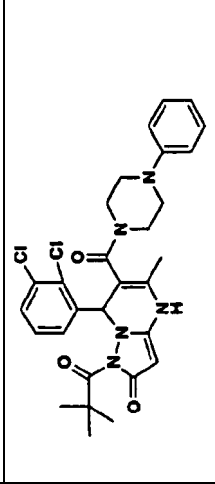
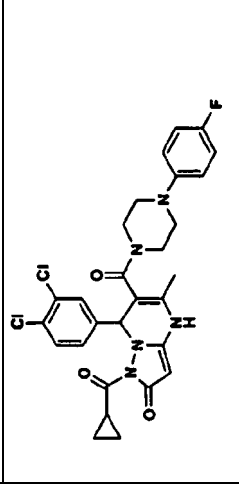
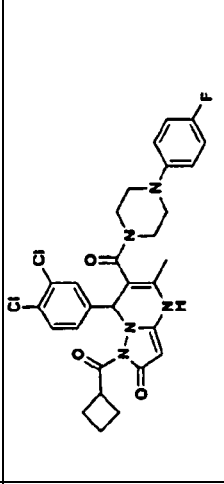
Ejemplos 422-431

Los compuestos de los Ejemplos 422-431, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 421.

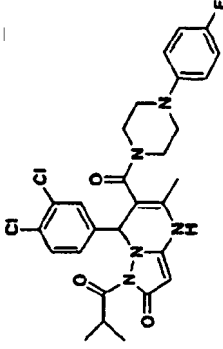
20

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
422		1-[[1-Benzoyl-7-(3,4-dichlorofenil)-1,2,4,7-tetrahydro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	588
423		1-[[1-Acetil-7-(3,4-dichlorofenil)-1,2,4,7-tetrahydro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	526
424		1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-1,2,4,7-tetrahydro-5-metil-2-oxo-1-(1-oxobutil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	554
425		1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahydro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	552

(continuación)

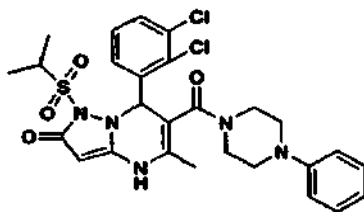
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
426		1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(2,3-diclorofenil)-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	570
427		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetra-hidro-5-metil-1-(3-metil-1-oxobutil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina	586
428		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-(2,2-dimetil-1-oxopropil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	568
429		1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	570
430		1-[[1-(ciclobutil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	584

(continuación)

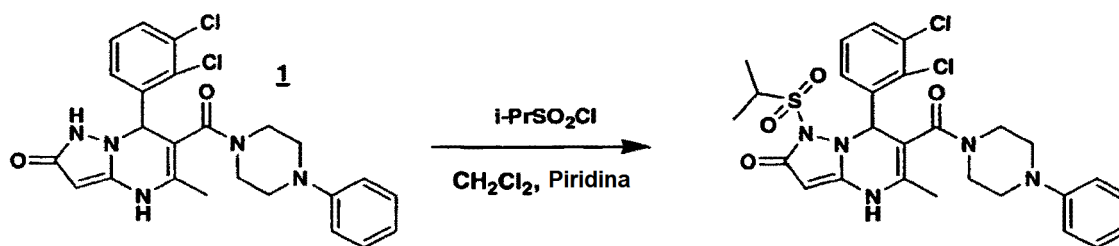
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
431		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(2-metil-1-oxopropil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina	572

Ejemplo 432

1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonyl]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



5 Procedimiento:

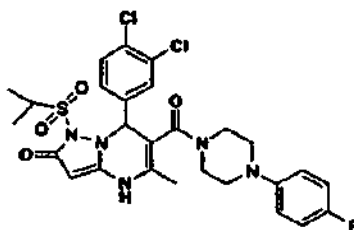


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

10 **Compuesto del Título:** Se añadieron cloruro de isopropilsulfonylo (0,11 ml, 0,97 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,46 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,234 g, 0,487 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 h, el análisis por TLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/acetato de etilo para dar 0,095 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,57 min, (puro al 92%). (M+H: 590).

Ejemplo 433

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonyl]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

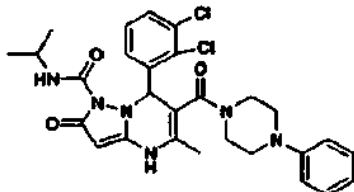


20

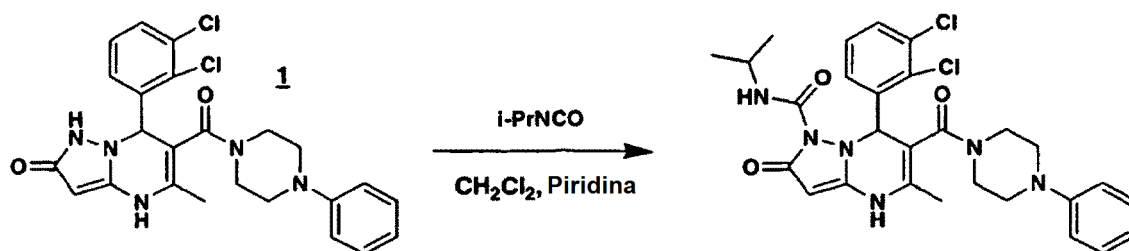
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 432, (M+H) 608.

Ejemplo 434

7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metiletil)-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida



5 Procedimiento:



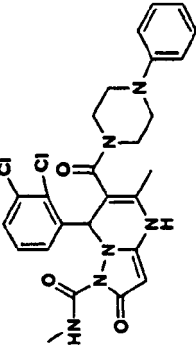
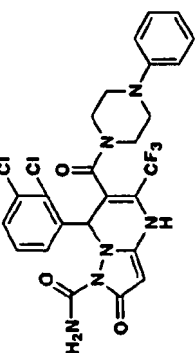
Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

10 Compuesto del Título: Se añadieron isocianato de isopropilo (0,034 ml, 0,35 mmol) y piridina (0,057 ml, 0,706 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,170 g, 0,350 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 h, el análisis por TLC indicó la reacción que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 75%/hexanos para dar 0,027 g (13%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,68 min, (puro al 95%). (M+H: 569).

15

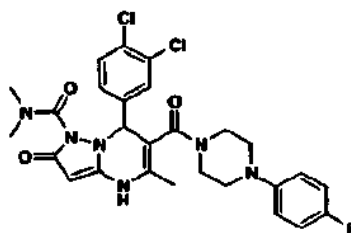
Ejemplos 435 y 436

Los compuestos de los Ejemplos 435 y 436, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 434.

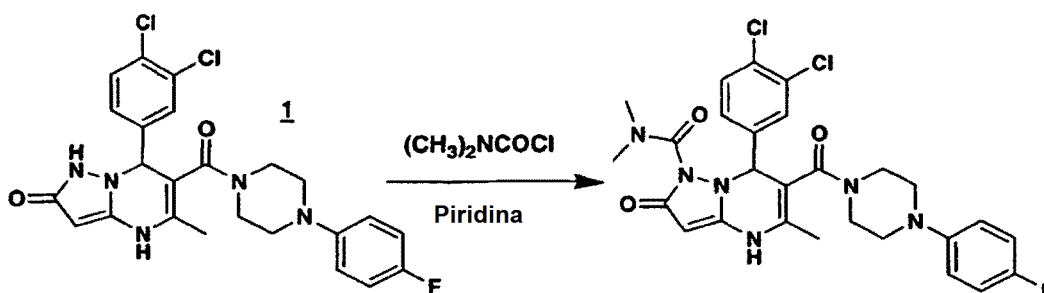
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
435		7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-1(2H)-carboxamida	541
436		7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-1(2H)-carboxamida	527

Ejemplo 437

7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-N,N,5-trimetil-2-oxipirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida



5 Procedimiento:

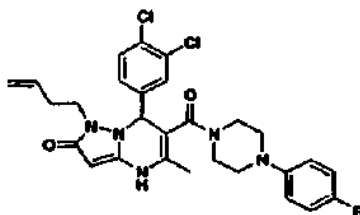


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

10 **Compuesto del Título:** Se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (0,10 ml, 1,1 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,52 g, 1,0 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/acetato de etilo para dar 0,038 g (6%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 TurboPack Pro 4,6 x 33, detección UV a 220,
15 gradiente de 2 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 1,97 min, puro al 92%). EM (M+H: 573).

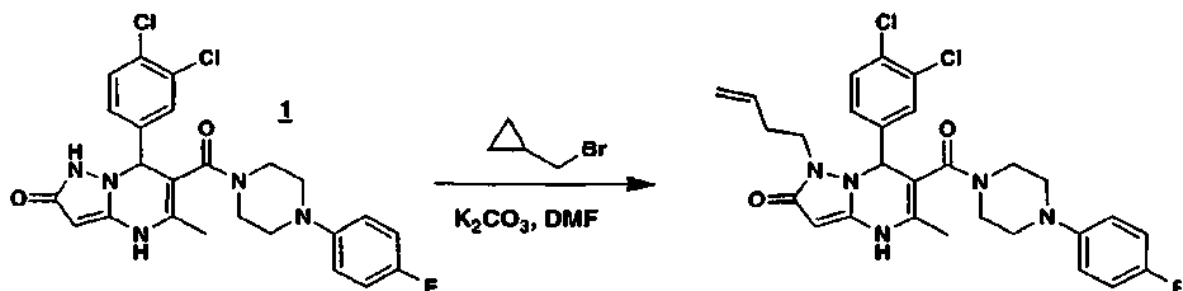
Ejemplo 438

1-[[1-(3-Butenil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



20

Procedimiento:

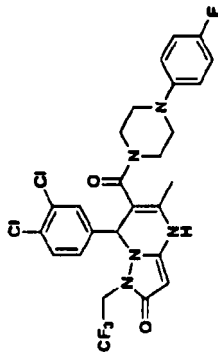


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

- 5 **Compuesto del Título:** Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,246 ml, 1,82 mmol) a una mezcla del compuesto **1** (0,831 g, 1,66 mmol) y carbonato potásico (g, mmol) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel sílice eluyendo con metanol al 5%/acetato de etilo para dar 0,030 g (3%) del compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ,
- 10 gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,99 min, (puro al 87%). (M+H: 556).

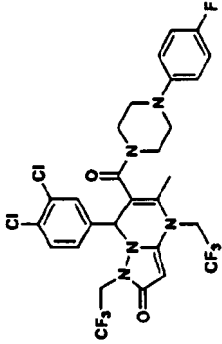
Ejemplos 439 y 440

1-[[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo-
[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina



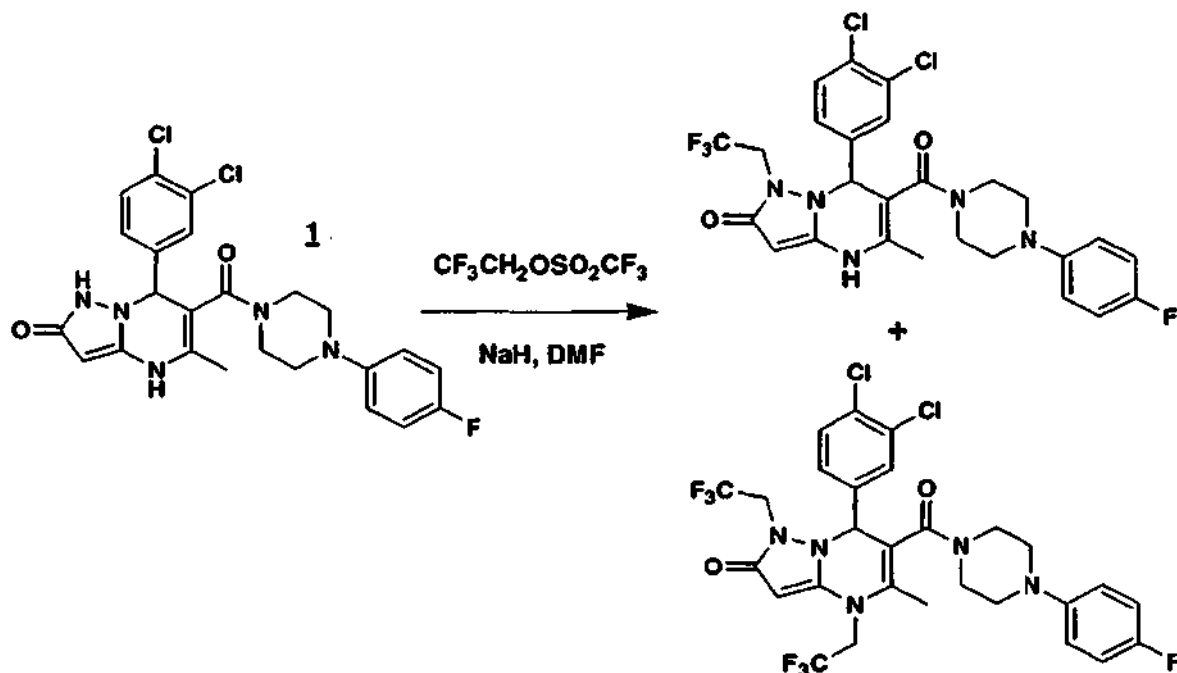
Ejemplo 439

1-[[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1,4-bis(2,2,2-
trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina



Ejemplo 440

Procedimiento:

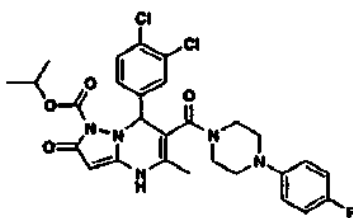


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

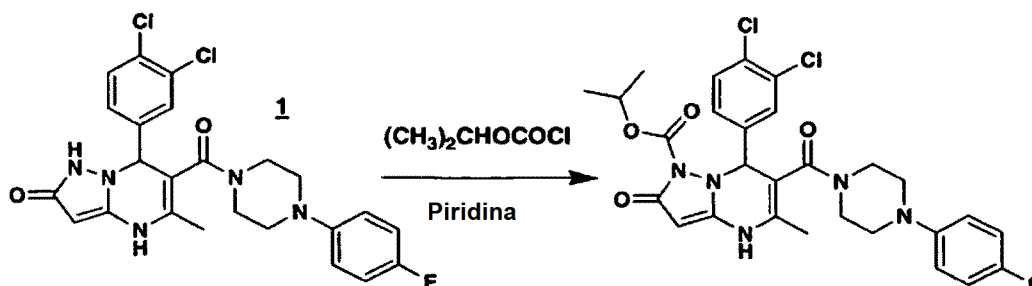
- 5 **Compuestos del Título:** Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,49 g, 2,1 mmol) a una solución del compuesto **1** (0,967 g, 1,93 mmol) en dimetilformamida (10 ml). Se añadió hidruro sódico (0,12 g, 2,89 mmol). El análisis por TLC (metanol al 10%/acetato de etilo) indicó el consumo del compuesto **1**. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100% seguido de metanol al 10%/acetato de etilo para dar una mezcla de los compuestos del título. Los compuestos del título se separaron por HPLC preparativa de fase inversa de columna YMCS5ODS 20 x 100 mm, 25 ml/min, gradiente de 15 minutos eluyendo con 50%-100% de disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%). Compuesto del Ejemplo 439 Tr = 11,05 min, Compuesto del Ejemplo 440 Tr = 11,88 min. Compuesto del Ejemplo 439: CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 4,6 x 50 Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 2,87 min, puro al 95%). EM (M+H: 584). Compuesto del Ejemplo 440: CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 4,6 x 50 Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,25 min, puro al 85%). EM (M+H: 666).

Ejemplo 441

1-Metiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-2-oxopirazolol[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxílico



Procedimiento:

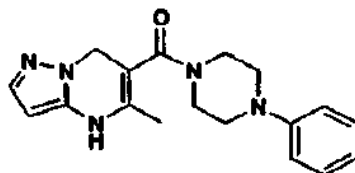


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

- 5 Compuesto del Título: Se añadió cloroformiato de isopropilo (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M en tolueno) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,46 g, 0,92 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y el baño de refrigeración se retiró. Después de 2 h, se añadió metanol para interrumpir la reacción y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/acetato de etilo para dar
- 10 0,057 g (11%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,67 min, puro al 95%). (M+H: 573).

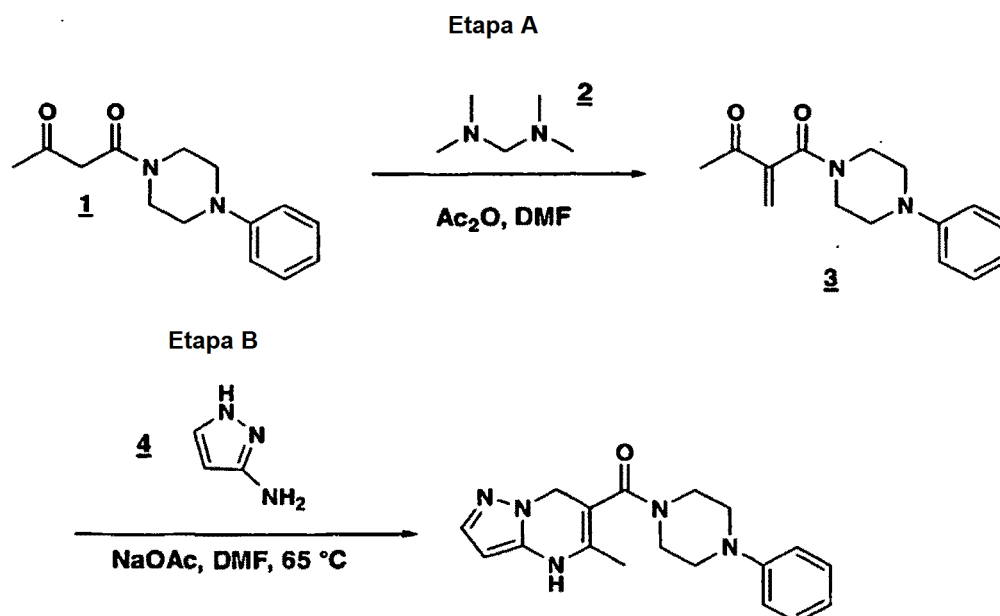
Ejemplo 442

1-[(4,7-Dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-fenilpiperazina



15

Procedimiento:



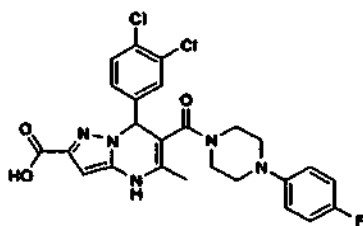
Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

Etapa A: El compuesto **2** (0,6 ml, 4,4 mmol) y anhídrido acético (0,83 ml, 8,8 mmol) se añadieron a una solución del compuesto **1** (0,72 g, 2,9 mmol) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla se dejó en agitación durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexanos a acetato de etilo al 100%/hexanos para dar 0,290 g (rendimiento del 38%) del compuesto **3** en forma de un jarabe incoloro. (M+H: 259).

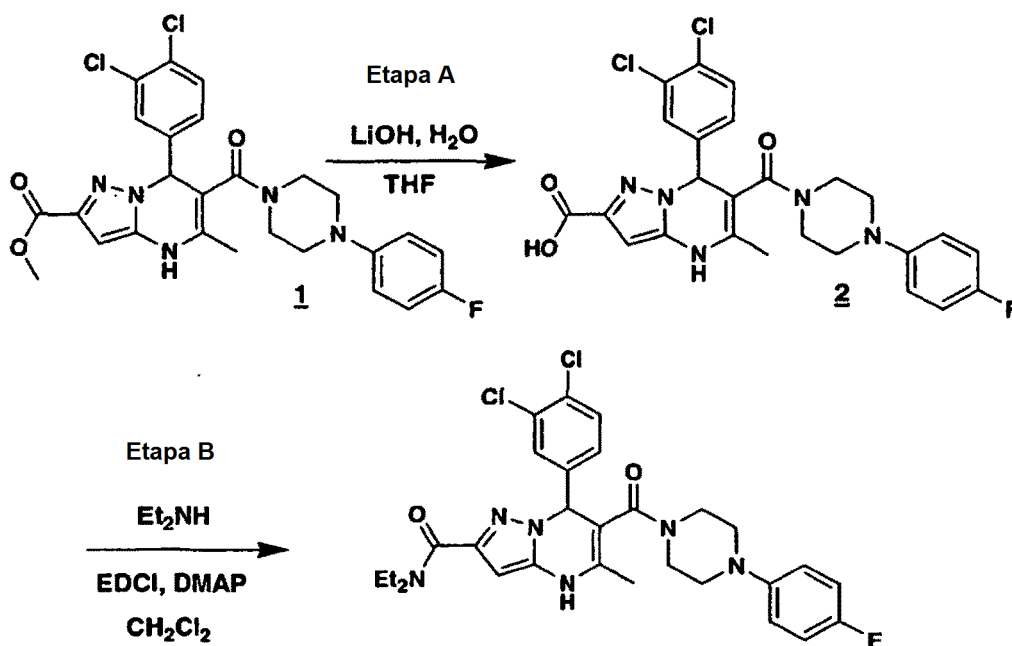
Etapa B: La condensación del compuesto **3** y el compuesto **4** como se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2
Etapa C proporcionó el compuesto del título. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 1,96 min, (puro al 87%). (M+H: 323).

Ejemplo 443

Ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico



Procedimiento:



Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.





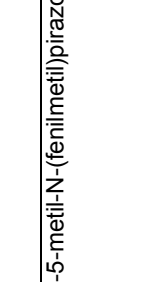
Etapa A: Se disolvió hidróxido de litio (0,43 g, 1,8 mmol) en agua (3 ml) y se añadió lentamente a una solución a temperatura ambiente del compuesto **1** en tetrahidrofurano (9 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC indicó que todo el compuesto **1** se había consumido. La mezcla se inactivó mediante la adición de resina ácida Dowex. La resina se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 0,41 g (rendimiento del

86%) del compuesto **2** en forma de un sólido de color amarillo claro. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50, detección UV a 220 nm, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,37 min, puro al 96%). EM (M+H: 530).

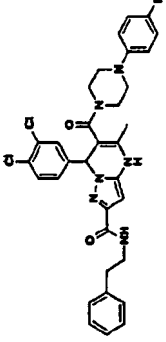
- 5 **Etapa B:** Se añadieron EDCI (0,025 g, 0,13 mmol), DMAP (0,003 g, 0,02 mmol) a una solución del compuesto 2 (0,0508 g, 0,1 mmol) y dietilamina (0,014 ml, 0,13 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche. El análisis por TLC indicó que quedaba algo de material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%/acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 4,6 x 50 Ballistic, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,74 min, puro al 91%). EM (M+H: 585).
- 10

Ejemplos 444-449

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 445-450, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 443.

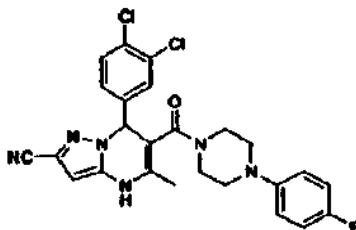
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
444		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietil-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	585
445		7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-N-(4-hidroxfenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	621
446		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-[[[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	666
447		7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	529
448		7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	619

(continuación)

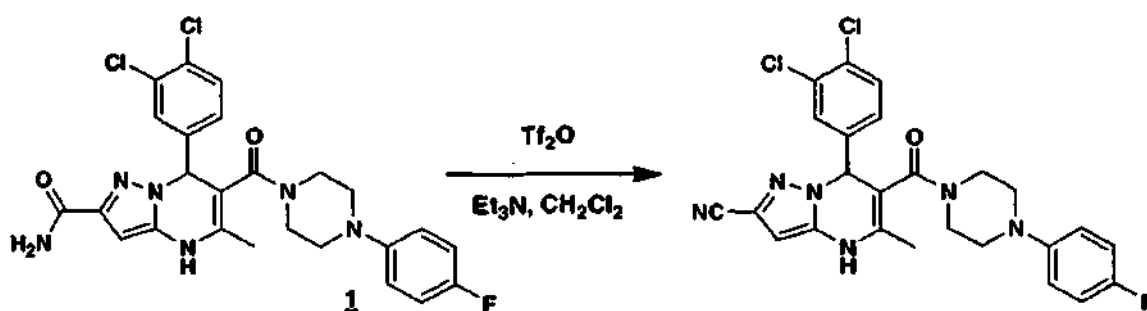
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
449		7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonyl]-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	633

Ejemplo 450

1-[[2-Ciano-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



Procedimiento:



5

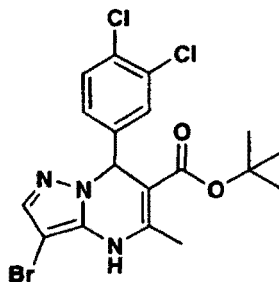
Compuesto 1: El compuesto **1** (el compuesto del Ejemplo 447) se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 443.

Compuesto del Título: Se añadió anhídrido triflico (0,036 ml, 0,21 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,103 g, 0,19 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,39 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 10 min, el análisis por TLC (metanol al 5%/acetato de etilo) indicó que quedaba compuesto **1**. Se añadió más cantidad de anhídrido triflico (0,036 ml, 0,21 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,39 mmol). Después de 10 min, el análisis por TLC (metanol al 5%/acetato de etilo) indicó que quedaba compuesto **1**. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2%/acetato de etilo para dar 0,018 g (rendimiento del 19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 4,6 x 33, detección UV a 220 nm, gradiente de 2 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,60 min, puro al 81%). EM (M+H: 511).

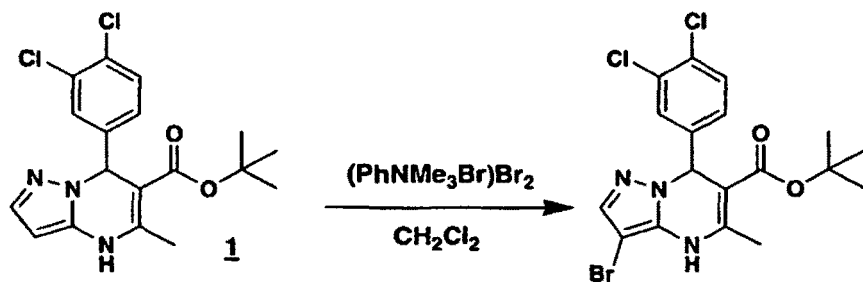
15

Ejemplo 451

20 1,1-Dimetiletil éster del ácido 3-bromo-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:

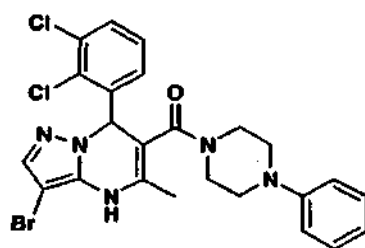


Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4.

Compuesto del Título: Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (0,057 g, 0,14 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (Analtech, gel de sílice, 20 x 20 cm, 1000 μ). La elución con acetona al 25%/hexano proporcionó 0,047 g (rendimiento del 79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. HPLC de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con H₃PO₄ al 0,2%), 4 ml/min. Tr = 4,67 min, (puro al 95%). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 4,19 min. EM (EM, M+1: 458) RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 2,2 y 8,4 Hz), 6,38 (1H, s), 6,27 (1H, s), 2,53 (3H, s), 1,36 (9H, s).

Ejemplo 452

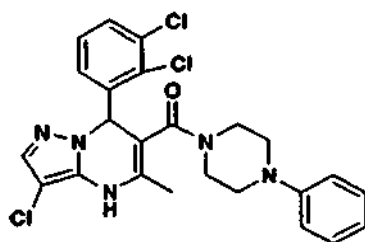
1-[[3-Bromo-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



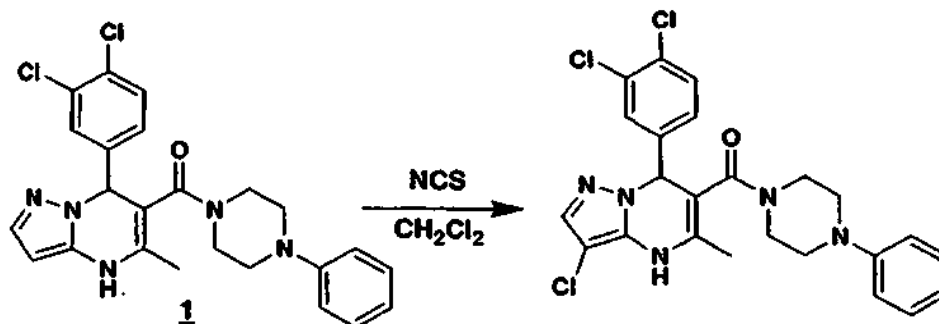
El compuesto del Ejemplo 452 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 451, (M+H) 547.

Ejemplo 453

1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina



Procedimiento:



Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, Procedimiento 2.

- 5 **Compuesto del Título:** Se añadió N-clorosuccinimida (0,0102 g, 0,076 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,0343 g, 0,073 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (Analtech, gel de sílice, 20 x 20 cm, 1000 μ). La elución con acetona al 50%/hexano proporcionó 0,0287 g (rendimiento del 77%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. HPLC de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con PPA al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con PPA al 0,2%), 4 ml/min. Tr = 4,21 min, (puro al 91%). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220λ, gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 3,72 min. EM (EM, M+1: 501)

15 Ejemplos 454-463

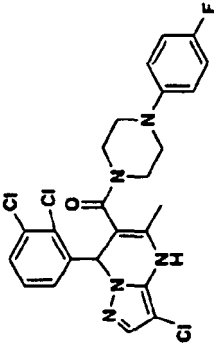
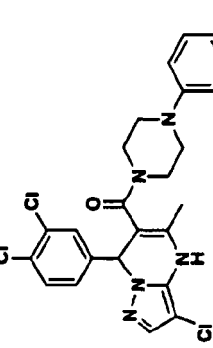
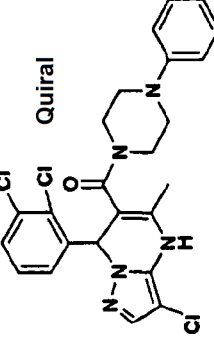
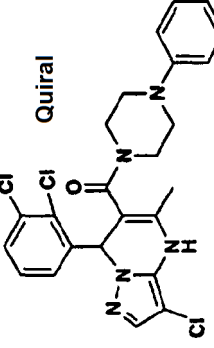
Los compuestos de los Ejemplos 454-463, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 453.

- 20 El Ejemplo 456 se obtuvo a partir del enantiómero individual **B** del Ejemplo 30, y el Ejemplo 457 se obtuvo a partir del enantiómero individual **A** del Ejemplo 29, columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254λ, Ejemplo 456 Tr = 5,9 min, >99% de e.e. Ejemplo 457 Tr = 6,3 min, >99% de e.e.

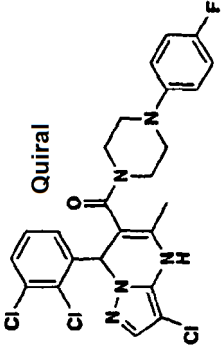
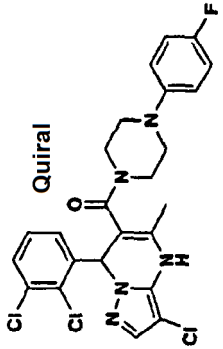
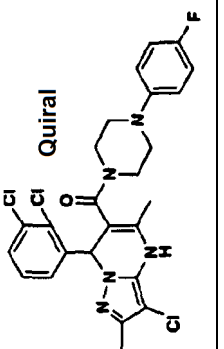
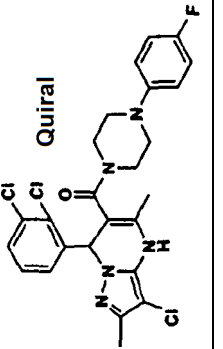
- 25 Ejemplo 458 se obtuvo a partir del enantiómero individual **A** del Ejemplo 51, y el Ejemplo 459 se obtuvo a partir del enantiómero individual **B** del Ejemplo 52, columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 30%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254λ, Ejemplo 458 Tr = 7,8 min, >99% de e.e. Ejemplo 459 Tr = 8,4 min, >99% de e.e.

El Ejemplo 460 se obtuvo a partir del enantiómero individual **A** del Ejemplo 169, y el Ejemplo 461 se obtuvo a partir del enantiómero individual **B** del Ejemplo 168. Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 20%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254λ, Ejemplo 461 Tr = 9,2 min, >99% de e.e. Ejemplo 460 Tr = 9,4 min, >99% de e.e.

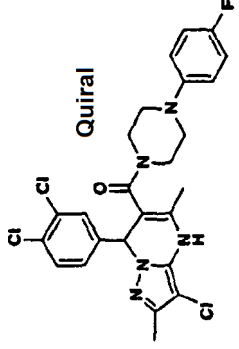
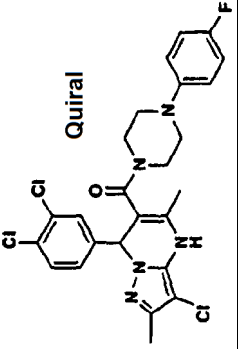
- 30 El Ejemplo 462 se obtuvo a partir del enantiómero individual **A** del Ejemplo 81, y el Ejemplo 463 se obtuvo a partir del enantiómero individual **B** del Ejemplo 82. Columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 20%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min, detección UV a 254λ, Ejemplo 462 Tr = 8,25 min, >99% de e.e. Ejemplo 463 Tr = 8,28 min, >99% de e.e.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
454		1-[[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	520
455		1-[[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)]piperazina	520
456		1-[[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil]piperazina, enantiómero B	502
457		1-[[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil]piperazina, enantiómero A	502

(continuación)

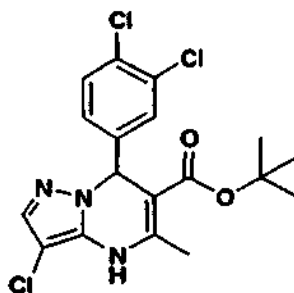
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
458		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	520
459		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	520
460		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	534
461		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	534

(continuación)

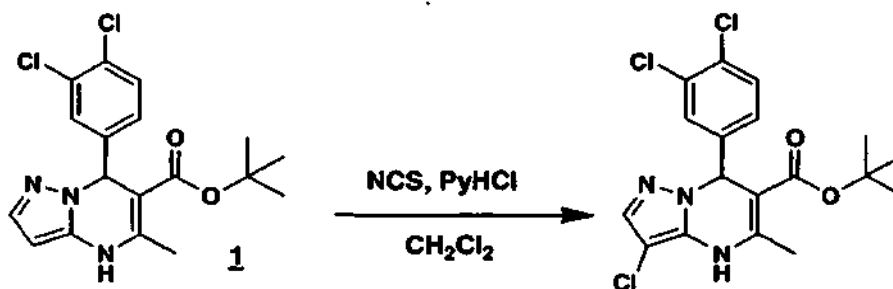
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
462	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	534
463	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	534

Ejemplo 464

1,1-Dimetiletil éster del ácido 3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



Procedimiento:



5

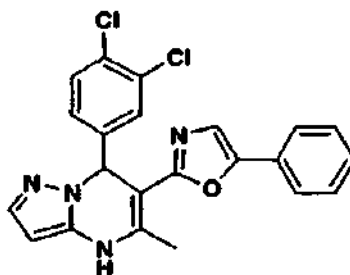
Compuesto 1: El compuesto **1** se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4.

Compuesto del Título: Se añadió clorhidrato de piridina (0,020 g, 0,173 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto **1** (0,060 g, 0,158 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de 2 min, se añadió N-clorosuccinimida (0,0231 g, 0,174 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (Analtech, gel de sílice, 20 x 20 cm, 1000 μ). La elución con acetona al 20%/hexano proporcionó 0,0092 g (rendimiento del 14%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. HPLC de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ , gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con PPA al 0,2%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con PPA al 0,2%), 4 ml/min. Tr = 4,61 min, (puro al 94%). CL/EM de Fase Inversa: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, detección UV a 220 λ gradiente de 4 min, 0-100% de Disolvente B/A (Disolvente A: MeOH al 10%/H₂O con TFA al 0,1%, Disolvente B: MeOH al 90%/H₂O con TFA al 0,1%), 4 ml/min. Tr = 4,71 min. EM (EM, M+1: 414). RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,0 y 8,4 Hz), 6,45 (1H, s), 6,24 (1H, s), 2,52 (3H, s), 1,36 (9H, s).

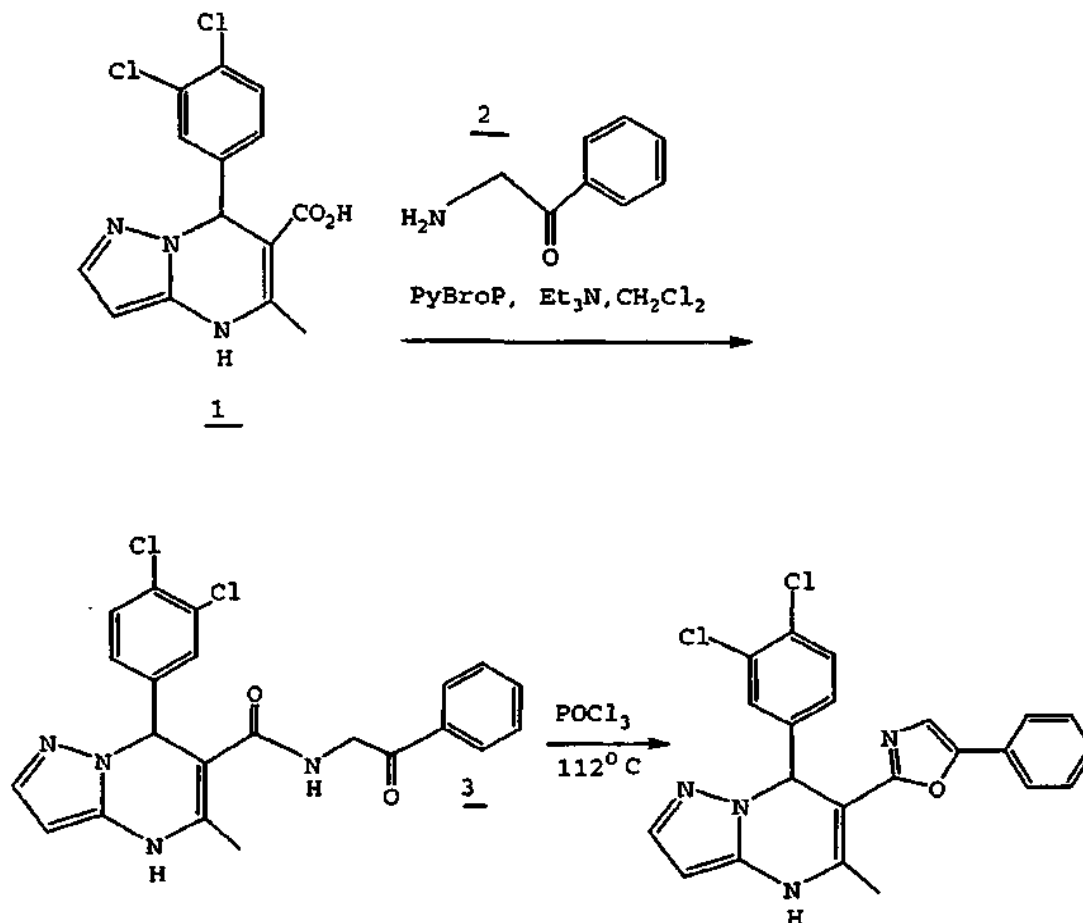
15

Ejemplo 465

20 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-2-oxazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



Procedimiento:



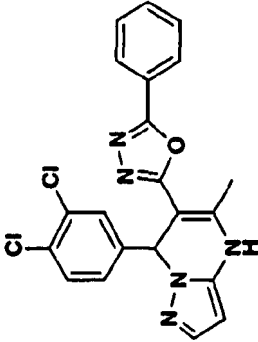
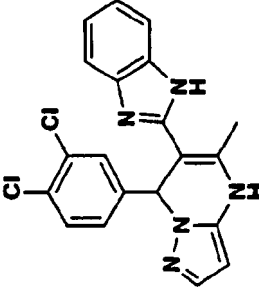
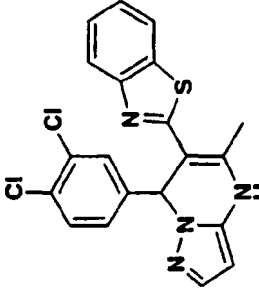
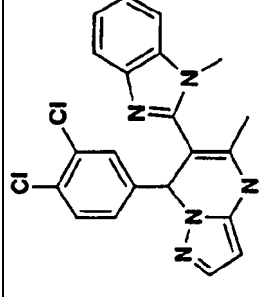
Compuesto 1: El compuesto **1** se sintetizó como se descrito en el Ejemplo 16.

Compuesto 3: El compuesto **1** (200 mg, 0,62 mmol) se suspendió en **2** ml de diclorometano. Se añadieron trietilamina (300 μ l, 2,2 mmol) y 2-aminoacetofenona **2** (116 mg, 0,68 mmol) seguido de hexafluorofosfato de bromotris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (312 mg, 0,68 mmol). Todo el sólido se disolvió tras la adición de PyBrOP y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 40%, hexano, produciendo 106 mg (39%) de un sólido de color rosa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 44180-148-16; COSY ¹H (400 MHz, CD₃OD); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃); HPLC >99% a 4,0 min (YMC S5 ODS 4,6 220 nm).

Compuesto del Título: La amida **3** (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 2 ml de oxiclورو de fósforo y se calentó a 112 °C durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró para dar 339 mg de un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 20-40%, hexano, produciendo 50 mg (51%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. p.f. 229-231 °C; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD); EM (IEN) *m/z* 423 (MH⁺); HPLC >99% a 4,7 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm; metanol al 10-90%, agua con gradiente de ácido fosfórico al 0,2% durante 4 min y después se mantuvo en metanol al 90%, agua; 4 ml/ min; detección UV a 220 nm).

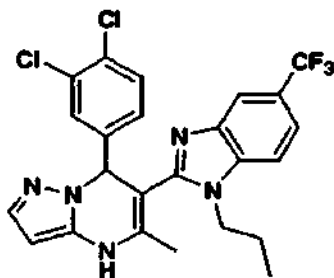
Ejemplos 466-469

Los compuestos de los Ejemplos 466-473, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 465.

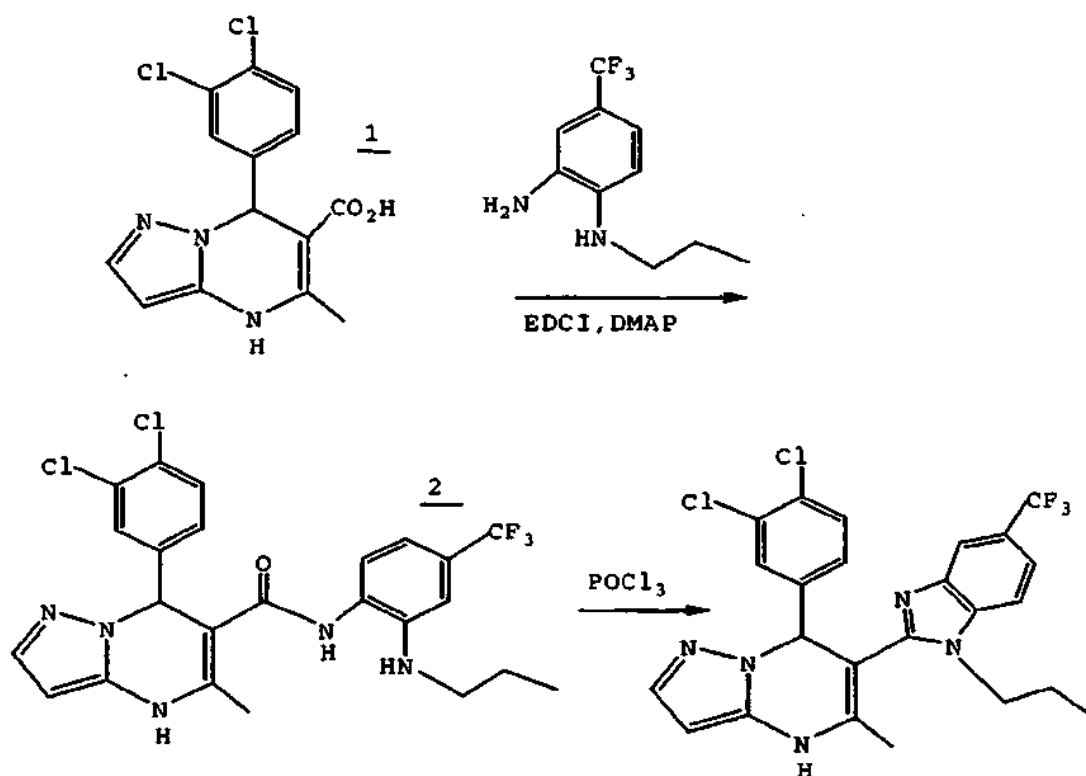
Ejemplo	Estructura	Nombre	($M+H$)
466		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-1,3,4-oxa-diazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina	424
467		6-(1H-Bencimidazol-2-il)-7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina	396
468		6-(2-Benzotiazolil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	413
469		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina	410

Ejemplo 470

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[5-(trifluorometil)-1-propil-1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina



Procedimiento:



5

Compuesto 2: A una solución del ácido **1**, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 16, (0,15 g, 0,463 mmol), 2-(n-propilamino)-5-trifluorometilamina (0,141 g, 0,648 mmol) y DMAP (5 mg, cat.) se le añadió EDCI (0,124 g, 0,0648 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se trató con bicarbonato sódico saturado, la solución orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El producto en bruto **2** se usó sin purificación adicional.

10

Compuesto del Título: El compuesto **2** se disolvió en oxiclورو de fósforo (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 4 h. El análisis por TLC indicó que la reacción no se había completado. Se calentó más cantidad de oxiclورو de fósforo (2 ml), la mezcla se calentó durante 2 h y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se inactivó sobre hielo, se hizo básica con hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (columna YMC PACK ODSA S3 20 x 100 mm, metanol al 50-100%, gradiente de agua con TFA al 0,1% durante 10 min; 20 ml/min.; detección UV a 220 nm.) Las fracciones apropiadas se evaporaron, el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo, la solución orgánica se secó y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto (27 mg, 11,5%) en forma de un vidrio de color castaño canela. $[M+H]^+$ m/z 506; HPLC al 91,1% a 4,6 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm; metanol al 10-90%, agua con gradiente de ácido fosfórico al 0,2% durante 4 min.; 4 ml/min; detección UV a 220 nm).

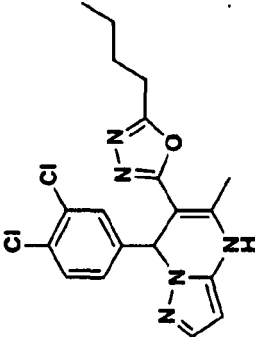
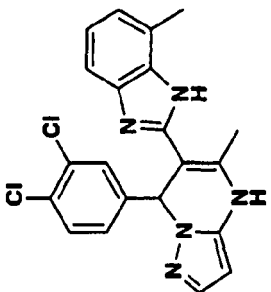
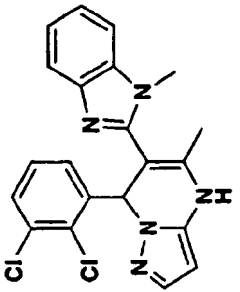
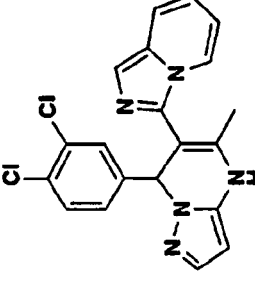
15

20

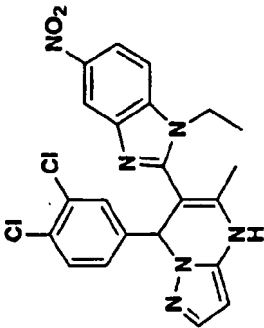
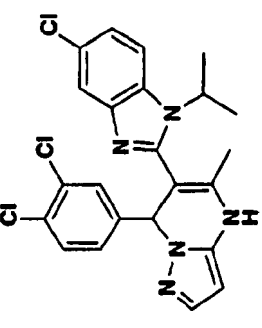
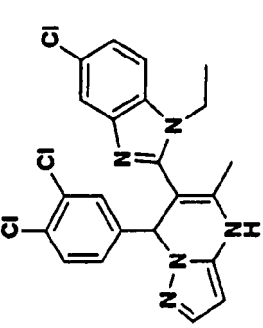
Ejemplos 471-482

Los compuestos de los Ejemplos 471-482, mostrados en la tabla que se proporciona a continuación, se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 470.

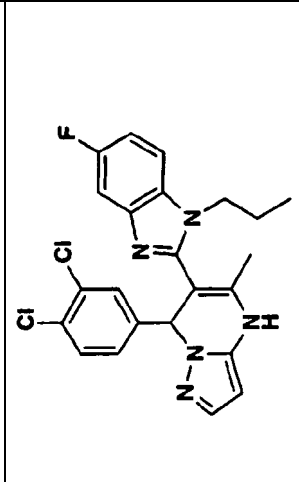
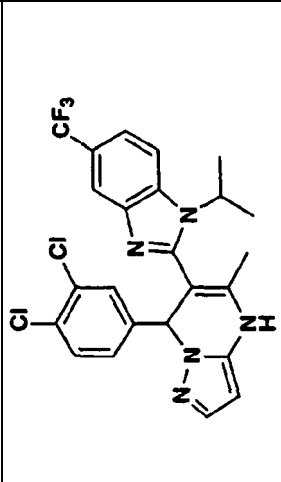
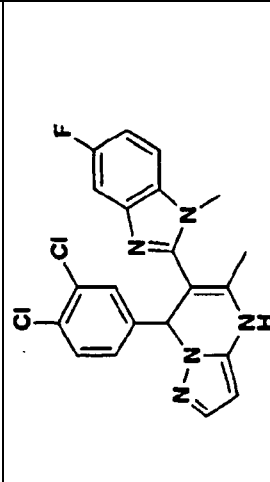
- 5 La resolución por HPLC del Ejemplo 480, columna Chiralcel OD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol al 25%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ proporcionó los enantiómeros **A** (Ejemplo 481) y **B** (Ejemplo 482). Columna analítica Chiralcel OD (4,6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol al 25%/hexanos que contenía trietilamina al 0,1% a 1 ml/min), detección UV a 254λ, enantiómero **A** Tr = 7,2 min, >99% de e.e. Enantiómero **B** Tr = 10,0 min, >99% de e.e.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
471		6-(5-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidina	404
472		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina	410
473		1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina	410
474		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazol[1,5-a]piridin-3-il)-5-metilpirazolol[1,5-a]pirimidina	510

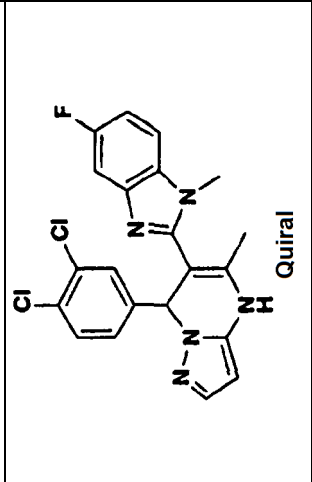
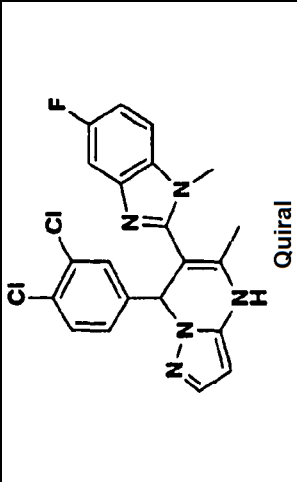
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
475		7-(3,4-diclorofenil)-6-(1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	469
476		6-[5-cloro-1-(1-metiletil)-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	472
477		6-(5-cloro-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	458

(continuación)

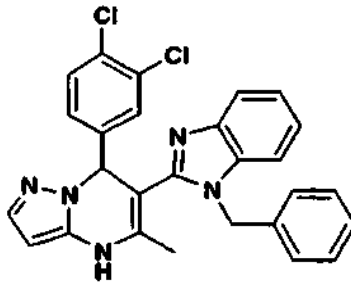
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
478		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-propil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina	456,35
479		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina	506
480		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	428

(continuación)

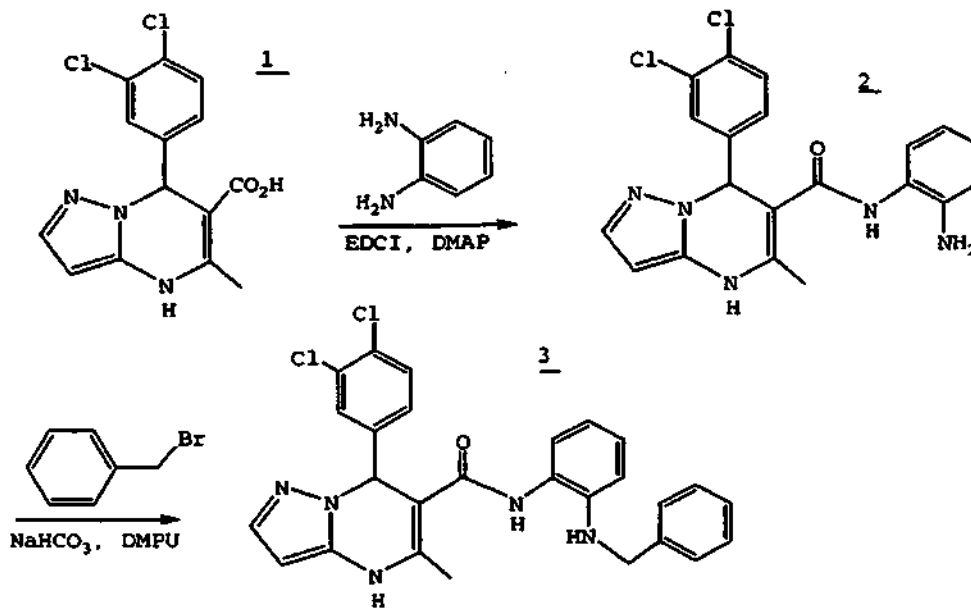
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
481		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero A	428
482		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero B	428

Ejemplo 483

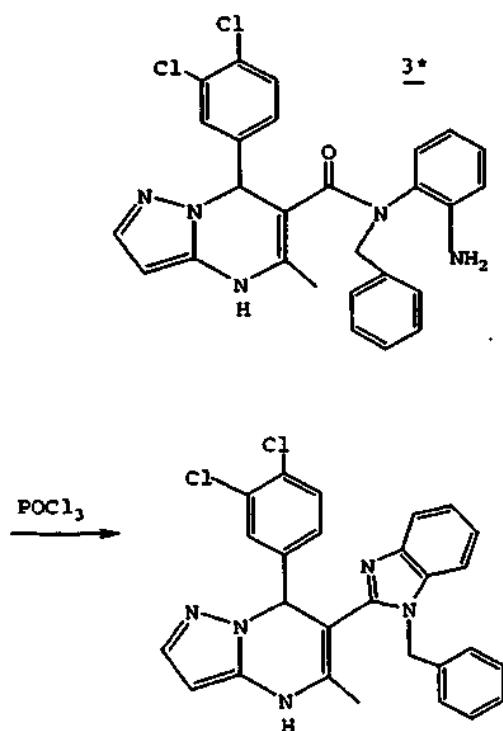
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(fenilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina



Procedimiento:



5



Compuesto 1: Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 16.

Compuesto 2: Se preparó a partir del compuesto 1 y fenilendiamina en una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 470.

- 5 **Compuesto 3:** Una suspensión de 2 (50 mg, 0,121 mmol), NaHCO_3 (50 mg, 0,6 mmol) y bromuro de bencilo (20 mg, 0,121 mmol) en DMPU (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otro equivalente de bromuro de bencilo completando la reacción. La suspensión se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida a través de sílice eluyendo con 2:1 de hexano-acetona para dar cualquiera o ambos de los compuestos 3 y 3* (no se determinó la estructura exacta) (24,8 mg, 41%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 135-140; $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 504; HPLC al 100% a 4,4 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm; metanol al 10-90%, agua con gradiente de ácido fosfórico al 0,2% durante 4 min.; 4 ml/min; detección UV a 220 nm).

- 15 **Compuesto del Título:** Los compuestos 3/3* se disolvieron en oxiclورو de fósforo (1,5 ml) y se calentaron a 80 °C durante 5 h. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó sobre hielo, se hizo básica con hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 50%/hexanos) para dar 6,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. P.f. 225-230; $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 486; HPLC al 100% a 3,8 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm; metanol al 10-90%, agua con gradiente de ácido fosfórico al 0,2% durante 4 min.; 4 ml/min; detección UV a 220 nm).

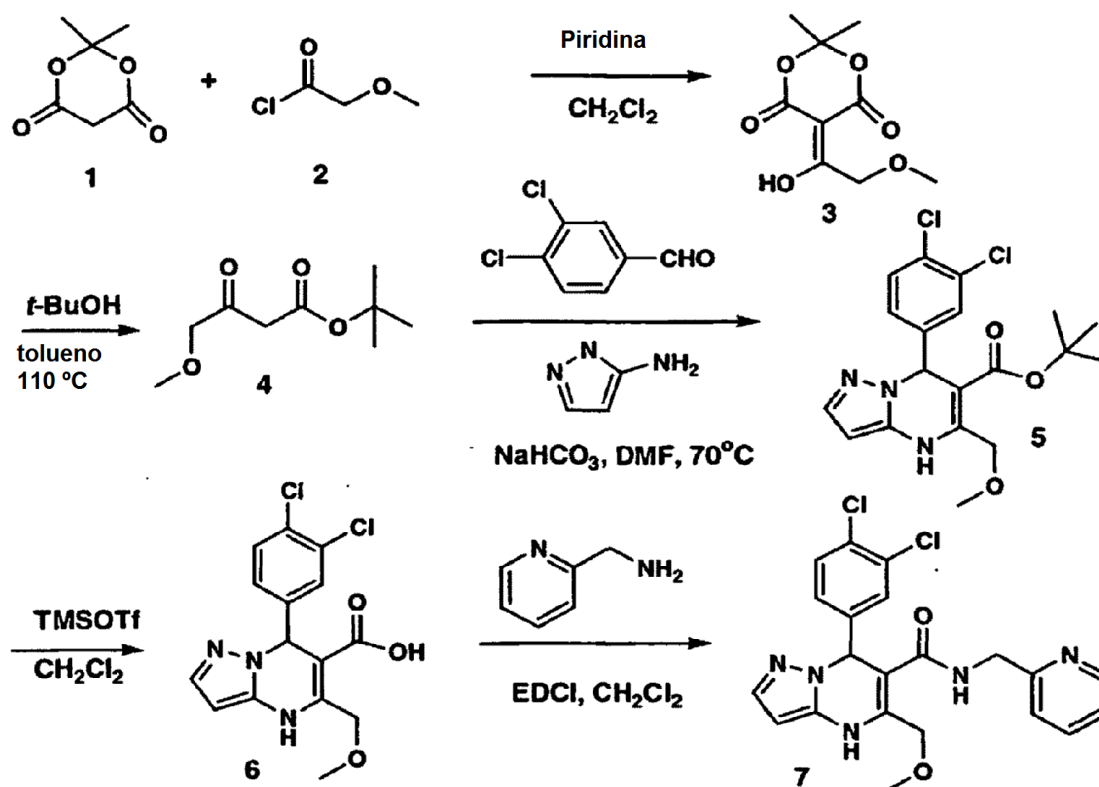
20

Ejemplo 484

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida



Esquema:



5

Síntesis de 3: Una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona recristalizada (acetona, hexano) (1, 25,0 g, 173,5 mmol) en diclorometano (350 ml) se trató con piridina (27,4 g, 346,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -5,1 °C. A esta solución en agitación se le añadió una solución de cloruro de metoxiacetilo (2, 20,7 g, 190,8 mmol) en diclorometano (150 ml) durante 50 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo 1,5 °C. La mezcla de reacción se volvió de color naranja y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se dejó calentar a 17,5 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se volvió de color granate y los sólidos se disolvieron. Después de que el análisis por TLC (acetato de etilo al 100%) mostrara que la reacción se había completado, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso al 3,7% (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró. El aceite resultante se secó a alto vacío a un peso constante para dar 3 (33,11 g) con un rendimiento del 88,3%.

10

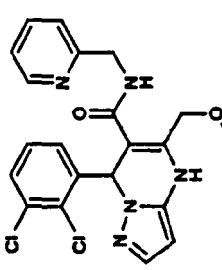
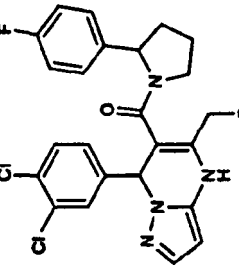
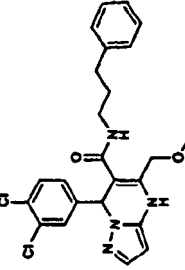
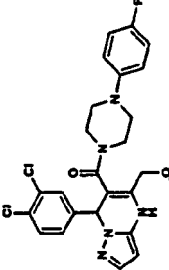
15

Síntesis de 4: A una solución de 3 (33,1 g, 153 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadió 2-metil-2-propanol (100 ml, 1,05 mol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 1,5 h la reacción se concentró para dar 4 (30,2 g) con un rendimiento del 100%.

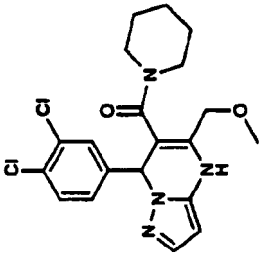
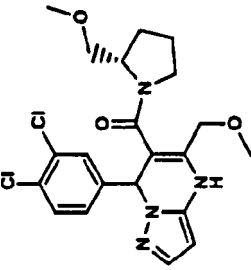
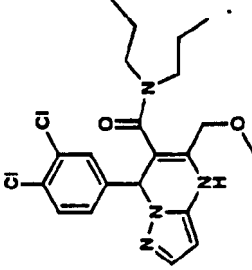
- 5 **Síntesis de 5:** A la solución de β -cetoéster **4** (30,2 g, 160,6 mmol) en dimetilformamida (120 ml) se le añadió 3,4-diclorobenzaldehído (28,13 g, 160,6 mmol) seguido de 3-aminopirazol (14,7 g, 176,7 mmol) y después carbonato ácido sódico (54 g, 642,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se transfirió con agitación rápidamente a agua (1,5 l) a TA. El sólido de color blanquecino resultante se filtró. El sólido filtrado se suspendió en agua (1 l) y se filtró de nuevo. La torta húmeda (165 g) se disolvió en acetato de etilo (1 l) para dar una mezcla de dos fases. La mezcla se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente para dar **5** (22,6 g, 34,3%) en forma de un polvo de color blanco.
- 10 **Síntesis de 6:** A una solución de dihidropirimidina terc-butil éster **5** (10,13 g, 24,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió una solución de sulfonato de trimetilsililtrifluorometano (11 g, 49,5 mmol) en diclorometano (11 ml). Después de 1 h, se añadió lentamente hexano (300 ml) y la reacción se concentró para dar 250 ml. El producto formó una goma y se decantó el sobrenadante. Se añadió hexano (250 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h. La goma había solidificado y se formó un polvo. El sobrenadante se decantó de nuevo y se añadieron 250 ml
- 15 más de hexano. La mezcla se agitó durante 10 min y se filtró. La torta húmeda resultante se lavó con hexano (250 ml)) y se obtuvo un polvo fino de color blanquecino **6** que se dejó secar por succión.
- 20 **Síntesis de 7:** A una suspensión del ácido dihidropirimidina **6** (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió EDCI (76 mg, 0,39 mmol) seguido de una solución de 2-piridilmetilamina (32,4 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 2,5 h, la reacción se concentró a sequedad y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título (90 mg, 72,4%) en forma de un polvo blanquecino. Espec. de Masas m/z (M+Na)⁺ 466.

Ejemplos 485-496

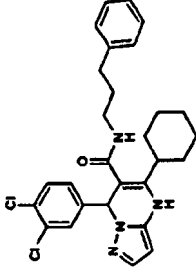
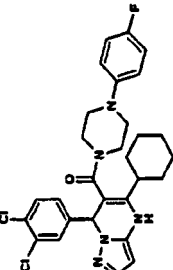
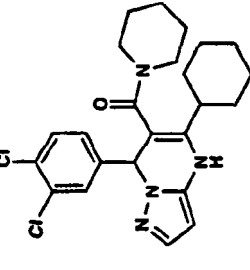
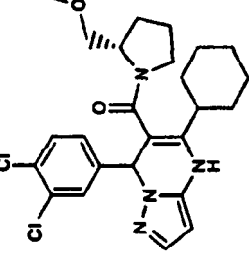
Los siguientes compuestos se prepararon mediante los procedimientos que se han descrito en el ejemplo 484.

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
485		7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	444 (M+H) ⁺
486		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina	501 (M+H) ⁺
487		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	471 (M+H) ⁺
488		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	516 (M+H) ⁺

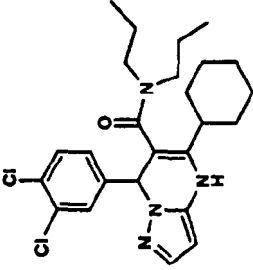
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
489		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	421 (M+H) ⁺
490		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	451 (M+H) ⁺
491		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	437 (M+H) ⁺

(continuación)

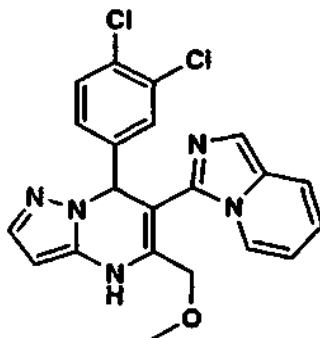
Ejemplo N°	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
492		5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509 (M+H)
493		1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554 (M+H)
494		1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	459 (M+H)
495		(2S)-1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)piperidina	489 (M+H)

(continuación)

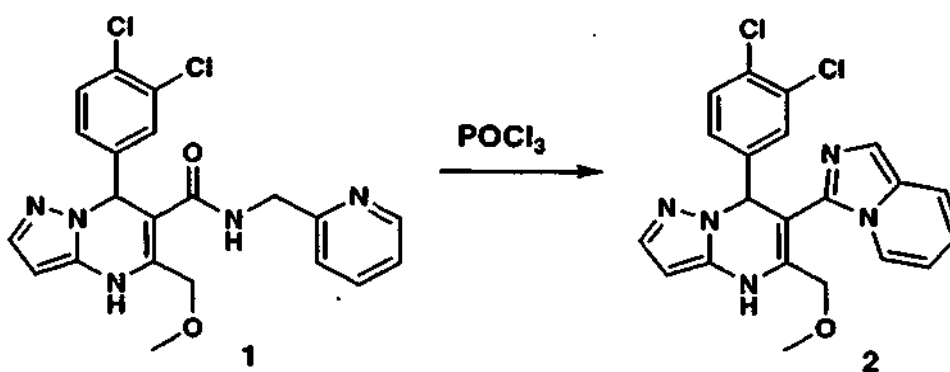
Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
496		5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475 (M+H)

Ejemplo 497

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



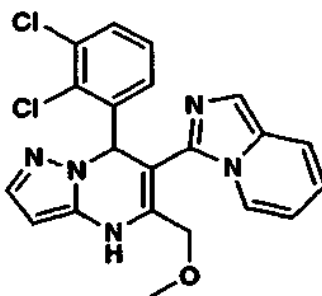
Esquema:



5

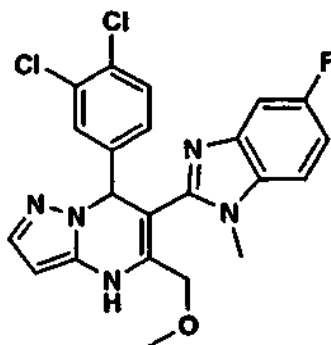
Síntesis de 1: La síntesis de 1 se ha descrito en el Ejemplo 484.**Síntesis de 2:** El compuesto del título se sintetizó de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 465. El producto se purificó por TLC preparativa en metanol al 10% en diclorometano. Espec. de Masas m/z (M+H)⁺ 426.Ejemplo 498

10 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 497. Espec. de Masas m/z (M+H)⁺ 426.

Ejemplo 499

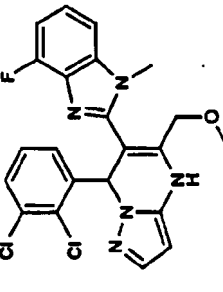
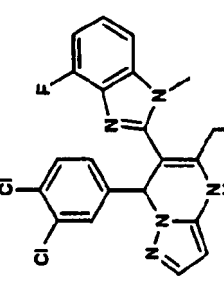
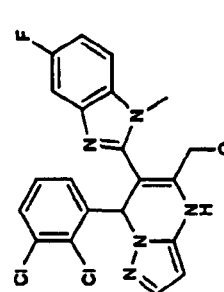
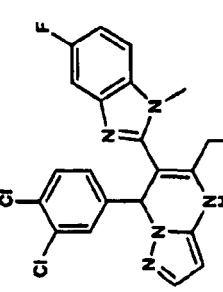
7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



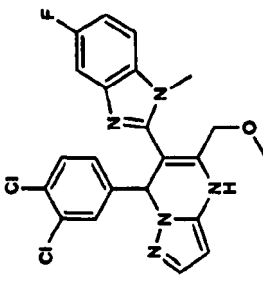
- 5 Partiendo del compuesto 6 del Ejemplo 484, el compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 470. Espec. de Masas m/z $(M+H)^+$ 458. El compuesto del título puede separarse de forma quiral pura por HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD 5 cm x 50 cm eluyendo con isopropanol al 25% en hexano con TEA al 0,1% a 50 ml/min con detección UV a 254 nm). El isómero de elución más rápido (ejemplo 503) es el enantiómero A (tiempo de retención de HPLC 6,8 min, columna 4,6 x 250 mm Chiralpak AD eluyendo con isopropanol al 25%, hexano con trietilamina al 0,1% a 1 ml/min con detección UV a 220 nm) y el isómero de elución mas lento (ejemplo 504) es el enantiómero B (tiempo de retención de HPLC 12,0 min, columna 4,6 x 250 mm Chiralpak AD eluyendo con isopropanol al 25%, hexano con trietilamina al 0,1% a 1 ml/min con detección UV a 254 nm).
- 10

Ejemplos 500-504

Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 499:

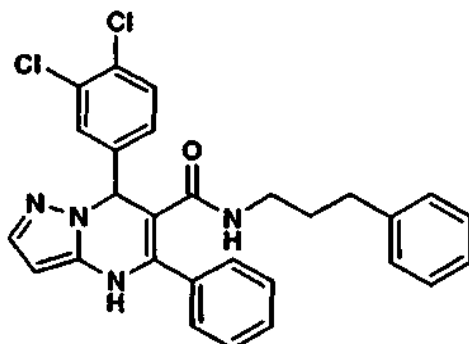
Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
500		7-(2,3-diclorofenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺
501		7-(3,4-diclorofenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺
502		7-(2,3-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺
503		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina enantiómero A	458 (M+H) ⁺

(continuación)

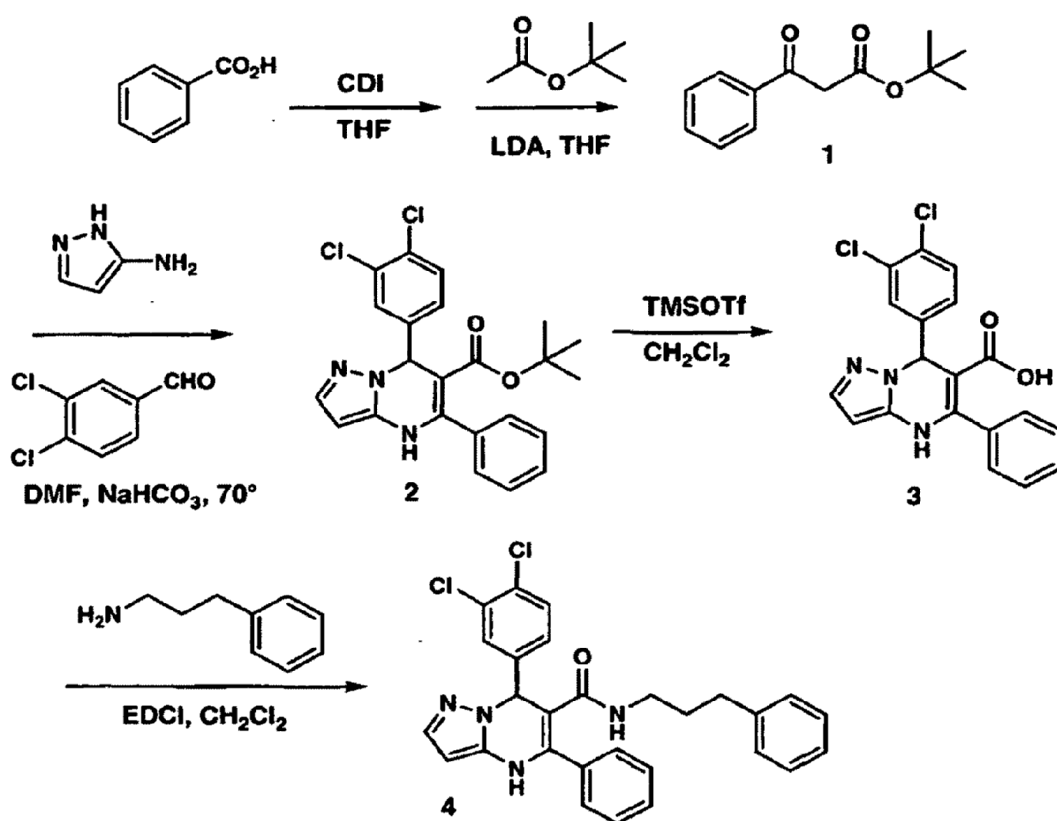
Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
504		7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina enantiómero B	458 (M+H)

Ejemplo 505

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida



Esquema:



5

Síntesis de 1: Una solución de ácido benzoico (3,05 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató con CDI (4,05 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. En un matraz separado se generó diisopropilamida de litio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por tratamiento de una solución de tetrahidrofurano (40 ml) de diisopropil amina (10,6 ml, 76,0 mmol) con n-butill litio 2,5 M en hexanos (30 ml, 75,0 mmol). Se añadió gota a gota acetato de terc-butilo y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. El enolato se transfirió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución agitada del benzoato de imidazolío preparado anteriormente. La solución resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición del enolato se completara, se obtuvo una suspensión espesa, que se desmenuzó agitando la reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico hasta que el pH fue 4. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, carbonato ácido sódico acuoso al 10%, cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se retiró para dar 1 (5,0 g, 91%) en forma de un aceite.

15

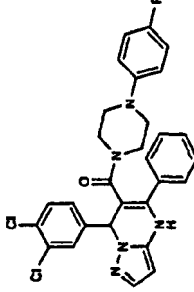
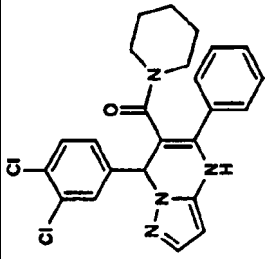
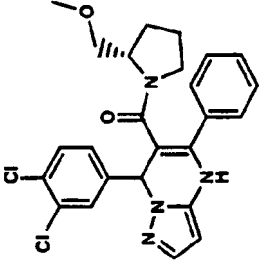
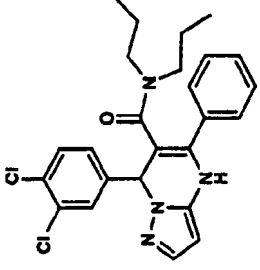
Síntesis de 2: El compuesto 2 se sintetizó de una manera similar a la del compuesto 5 en el ejemplo 484.

Síntesis de 3: Compuesto **3** se sintetizó de una manera similar a la del compuesto **6** en el ejemplo 484.

Síntesis de 4: El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del compuesto 7 en el ejemplo 484.
Espec. de Masas m/z (M+H)⁺ 503.

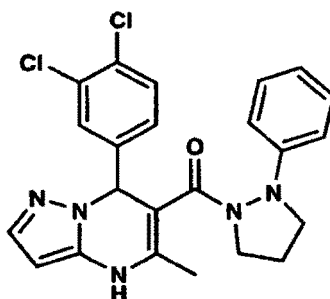
Ejemplos 506-509

- 5 Los siguientes Ejemplos 506-509 se sintetizaron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 505:

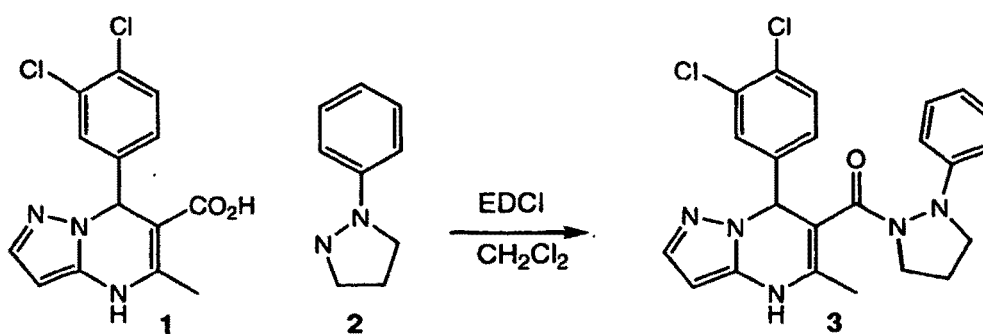
Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
506		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	448 (M+H) ⁺
507		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	459 (M+H) ⁺
508		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	483 (M+H) ⁺
509		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475 (M+H) ⁺

Ejemplo 510

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenilpirazolidina



Esquema:



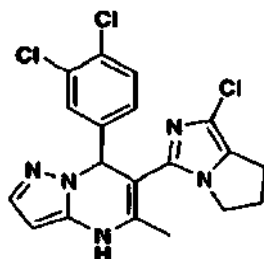
5

Preparación de 3: A una solución del ácido dihidropirimidina **1** (0,336 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió 1-fenilpirazolidina **2** (0,215 g, 1,5 mmol, preparada usando el procedimiento descrito en Tetrahedron, 1973, 29, 4045) seguido de clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (0,278 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título **3** (0,184 g, 39%) en forma de un polvo de color blanco. $(M+H)^+ = 455$.

10

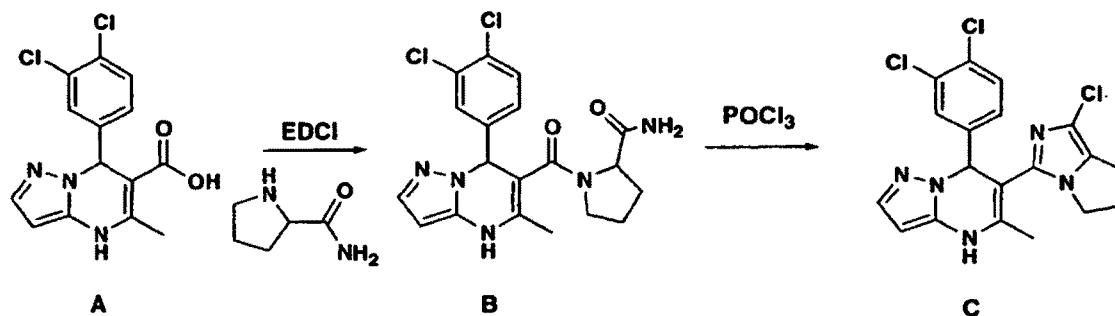
Ejemplo 511

6-(1-Cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina



15

Esquema:

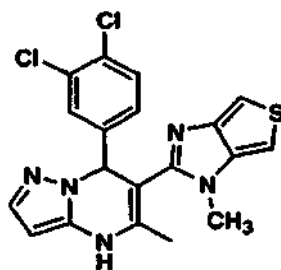


Preparación de B: A 20 °C, se añadió EDCI (100 mg, 0,52 mmol) a una suspensión agitada de ácido carboxílico **A** (120 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂. Después de 5 min, se añadió prolina amida (60 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión de color amarillo resultante se concentró a presión reducida, se disolvió en 2 ml de acetona y se aplicó directamente a una placa de TLC preparativa sobre gel de sílice, (20 x 20 cm, 1 mm de espesor, indicador UV 254 nm) eluyendo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂. El producto **B** se aisló en forma de una proporción 1:1 de diastereómeros (79 mg, rendimiento del 50% en forma de un vidrio de color amarillo pálido). HPLC: T_r 2,61 y 2,80 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic) MeOH al 10-90%/agua con gradiente lineal de PPA al 0,2% durante 4 min, 4 ml/min, Detección UV a 220 nm. CLEM: T_r 2,63 y 2,81 min (columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic) MeOH al 10-90%/agua con gradiente lineal de TFA al 0,1% durante 4 min, 4 ml/min, detección UV a 220 nm, Espec. de Masas m/z (M+H)⁺ 420.

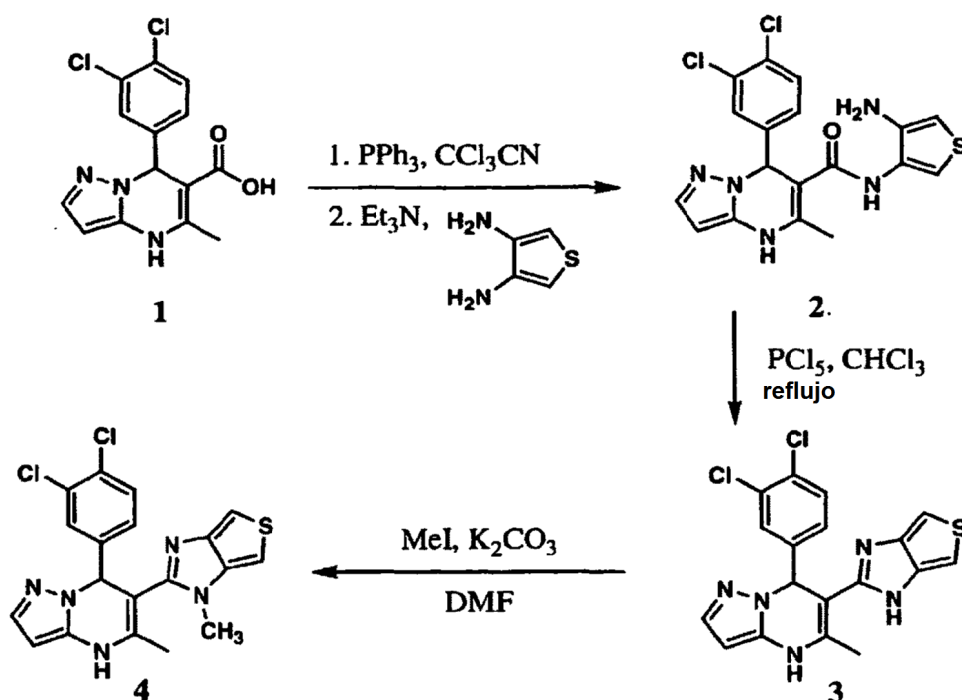
Preparación de C: Se añadió oxiclورو de fósforo (4 ml) a los diastereómeros **B** (190 mg, 0,46 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C durante 12 h después de lo cual el precipitado se disolvió formando una solución de color naranja. La mezcla de reacción enfriada se vertió cuidadosamente en K₂CO₃ saturado (aprox. 20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron, produciendo un aceite de color naranja que se purificó directamente por HPLC preparativa: T_r 28,40 min (columna C18 YMC S5 ODS 30 x 250 mm de Fase Inversa) MeOH al 30-90%/agua con gradiente lineal de TFA al 0,1% durante 30 min, 25 ml/min, detección UV a 220 nm. El producto **C** (96 mg, rendimiento del 51%) se obtuvo en forma de una base libre después de la eliminación de MeOH de las fracciones de HPLC, la adición de NaOH 1,0 M y la extracción en CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral: T_r 42,4 y 59,0 min (columna de fase normal ChiralPak OD 50 x 500 mm) EtOH al 15%/hexano isocrático, 50 ml/min, detección UV a 220 nm. Ambos enantiómeros se aislaron en forma de polvos de color amarillo pálido (34 mg del enantiómero A y 38 mg del enantiómero B). HPLC quiral de Enantiómero B: T_r 7,36 min (columna de fase normal ChiralPak OD 4,6 x 250 mm) EtOH al 15%/hexano isocrático, 2 ml/min, detección UV a 220 nm, 100% de e.e. HPLC quiral del Enantiómero A: T_r 4,94 min (columna de fase normal ChiralPak OD 4,6 x 250 mm) EtOH al 15%/hexano isocrático, 2 ml/min, detección UV a 220 nm 100% de e.e.

Ejemplo 512

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



Esquema:



Preparación del compuesto 1: como se ha descrito en el ejemplo 16.

5 **Preparación del compuesto 2:** A una suspensión del ácido (152,9 mg, 0,47 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro se le añadieron tricloroacetnitrilo (57,0 μl , 0,67 mmol) y trifetilfosfina (186,2 mg, 0,71 mmol). La mezcla se volvió transparente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a una solución de clorhidrato de 3,4-diaminotiofeno (88,5 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (198,0 μl , 1,42 mmol) en 5 ml de diclorometano. La reacción se controló usando TLC o CL/EM. Tras la finalización del acoplamiento, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó con metanol al 5%/diclorometano, produciendo la amida deseada en forma de un sólido de color blanco (132,3 mg, 67%).

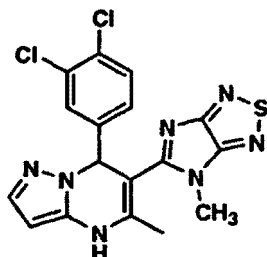
15 **Preparación del compuesto 3:** Una suspensión de la amida resultante (107 mg, 0,25 mmol) y pentacloruro de fósforo (53,1 mg, 0,25 mmol) en cloroformo (20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón anhidro durante 5 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó brevemente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el tienoimidazol en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 100% para dar un sólido de color pardo (73 mg, 71%).

20 **Preparación del compuesto 4:** A una solución del tienoimidazol (22,4 mg, 0,06 mmol) en 2 ml de DMF anhidra se añadió le yodometano (4,5 μl , 0,07 mmol) y carbonato potásico (15,4 mg, 0,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió usando metanol. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10% (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó adicionalmente usando cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/acetato de etilo) y (MeOH al 6%/cloroformo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,5 mg, 20%).

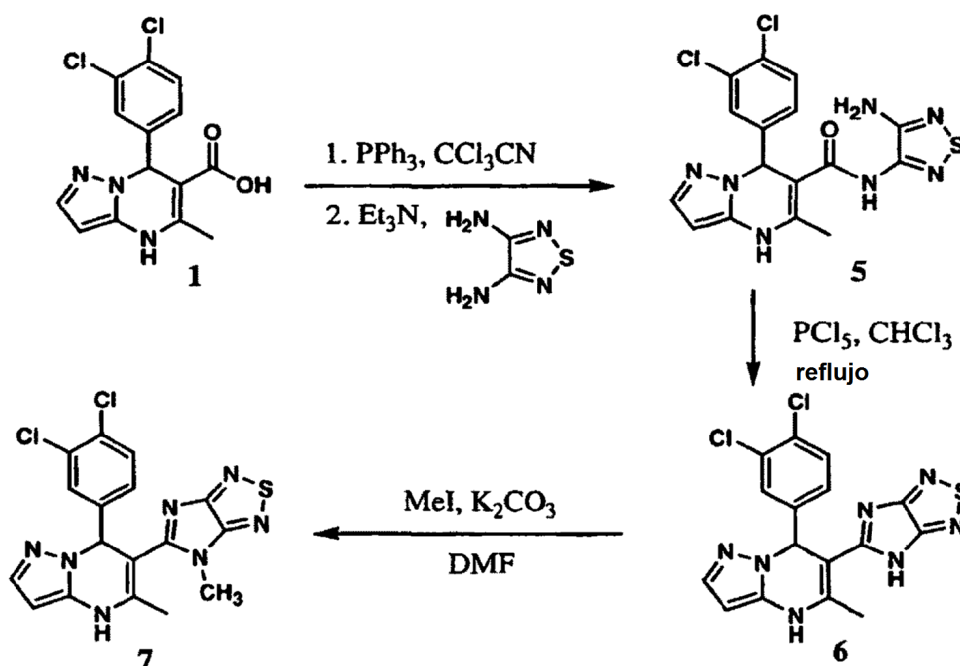
25

Ejemplo 513

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-4H-imidazo[3,4-d][1,2,5]tiadiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



Esquema:



5

Preparación del compuesto 5: A una suspensión del ácido (120 mg, 0,37 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro se le añadieron tricloroacetnitrilo (55,9 μ l, 0,56 mmol) y trifetilfosfina (146,2 mg, 0,56 mmol). La mezcla se volvió transparente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a una solución de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol (51,7 mg, 0,45 mmol, preparada de acuerdo con J. Heterocicl. Chem. 1976, 13, 13) y trietilamina (103,6 μ l, 0,74 mmol) en 5 ml de diclorometano. La reacción se controló usando TLC o CL/EM. Tras la finalización del acoplamiento, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 50%/hexanos, produciendo la amida deseada en forma de un sólido de color amarillo (56,4 mg, 30%).

10

Preparación del compuesto 6: Una suspensión de la amida resultante (80 mg, 0,19 mmol) y pentacloruro de fósforo (79 mg, 0,38 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón anhidro durante una hora y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó brevemente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el tiodiazoimidazol en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 80%/hexanos para dar un sólido de color amarillo (29 mg, 38%).

15

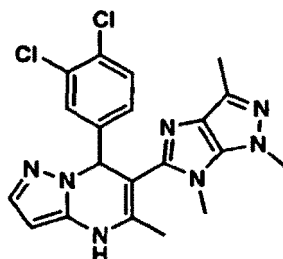
20

Preparación del compuesto 7: A una solución del tiadiazimidazol (29 mg, 0,07 mmol) en 2 ml de DMF anhidra se le añadieron yodometano (4,9 μ l, 0,08 mmol) y carbonato potásico (19,9 mg, 0,14 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de argón seco durante 3 horas. La reacción se interrumpió usando metanol, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10% (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase

orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó usando HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 mg, 5%).

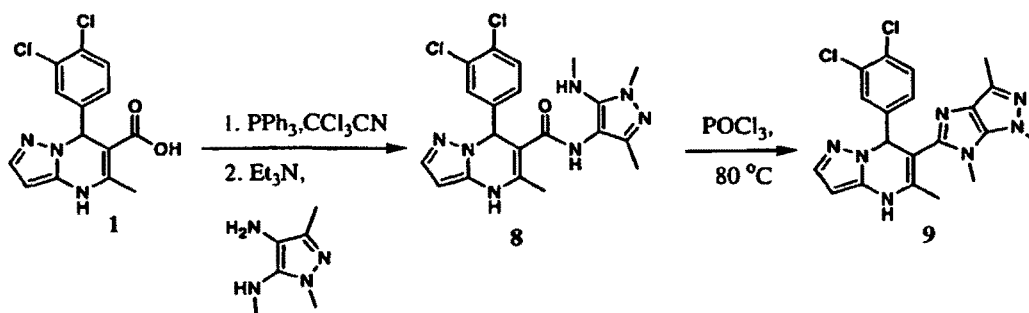
Ejemplo 514

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(1,6-dihidro-1,3,6-trimetilimidazo[4,5-c]pirazol-5-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina



5

Esquema:



Preparación del compuesto 8: A una suspensión del ácido (150 mg, 0,46 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro se le añadieron tricloroacetnitrilo (69,8 μ l, 0,70 mmol) y trietilfosfina (182,7 mg, 0,70 mmol). La mezcla se volvió transparente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a una solución del diaminopirazol (preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1995, 38, 3524) y trietilamina (129,5 μ l, 0,93 mmol) en 5 ml de diclorometano. La reacción se controló usando TLC o CL/EM. Tras la finalización del acoplamiento, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó con metanol al 10%/acetato de etilo, produciendo la amida deseada en forma de un sólido de color blanco.

10

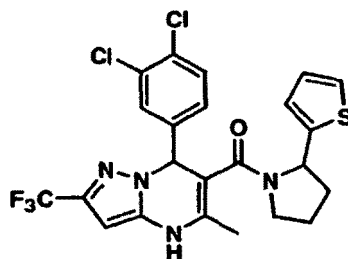
Preparación del compuesto 9: Una suspensión de la amida resultante (39,5 mg, 0,09 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón anhidro durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó brevemente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 10%/diclorometano para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (13,9 mg, 37%).

15

20

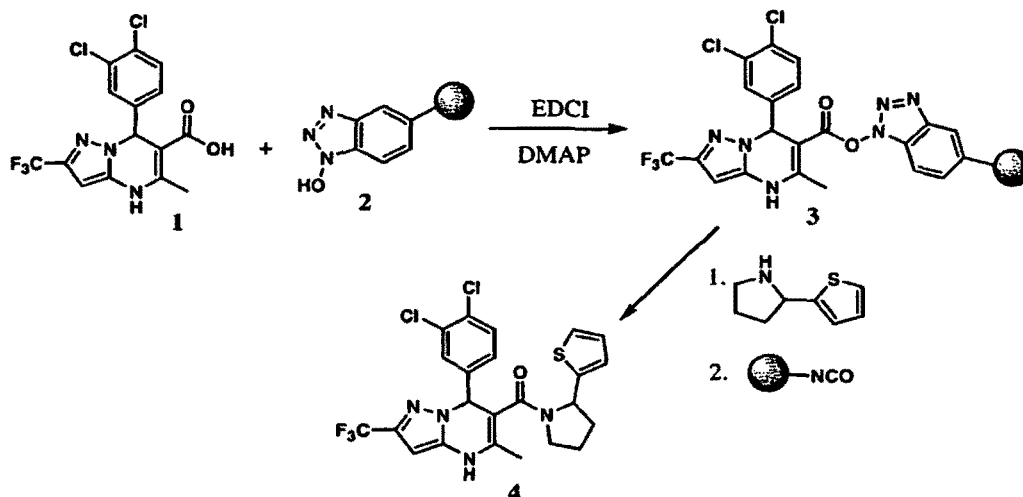
Ejemplo 515

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-tienil)pirrolidina



25

Esquema:







Preparación del compuesto 1: como se ha descrito en el ejemplo 17.

5 **Preparación del compuesto 3:** A una suspensión de reactivo de HOBt soportado con poliestireno (5,2 g, 8,0 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro en un recipiente de reacción que tenía un filtro de vidrio sinterizado en la parte inferior se le añadió el ácido (4,7 g, 12,0 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,3 g, 12,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (98 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó usando un agitador orbital durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se drenó a través de filtración y la resina se lavó con DMF anhidra (3 x 30 ml), TF anhidro (3 x 30 ml) y diclorometano anhidro (3 x 30 ml). La resina que contenía ésteres activados se dejó secar al vacío durante una noche. El rendimiento de acoplamiento se estimó en base a que la ganancia de peso era del 84%.

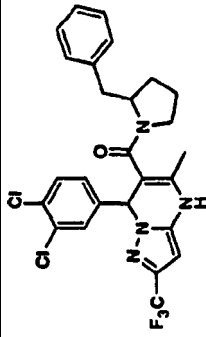
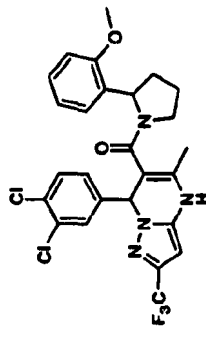
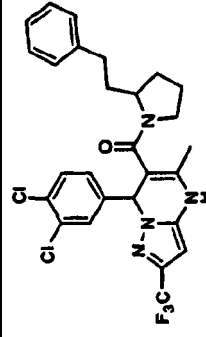
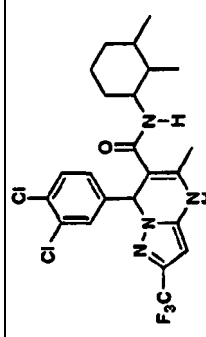
15 **Preparación del compuesto 4:** La resina que contenía el éster activado con HOBt (58 mg, 0,05 mmol) se distribuyó en un pocillo, al que se le suministró 2-(2'-tienil)-pirrolidina (80 μ l de 0,5 M, 0,04 mmol). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se añadió reactivo de isocianato soportado con poliestireno (83 mg, 0,08 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 horas. El disolvente se recogió a través de filtración, y la resina se lavó con diclorometano (2 x 0,5 ml). Todos los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (18 mg). La pureza del producto se comprobó usando CL/EM que era del 100%, y m/z era 527.

Ejemplos 516-587

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 515. Los compuestos que tenían baja pureza se purificaron usando HPLC preparativa para dar los productos deseados correspondientes.

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
516		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina	551 (M+H) ⁺
517		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina	511 (M+H) ⁺
518		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina	522 (M+H) ⁺
519		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina	522 (M+H)

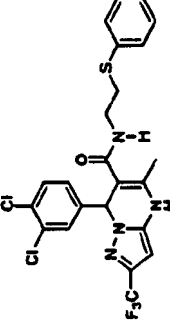
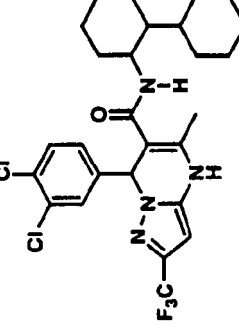
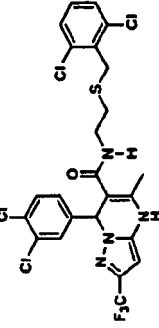
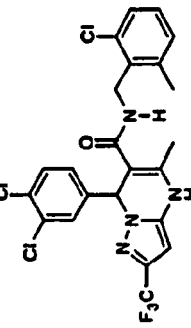
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
520		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina	535 (M+H)
521		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-metoxifenil)pirrolidina	551 (M+H)
522		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-feniletil)pirrolidina	549 (M+H)
523		7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dimetilciclohexil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolol[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	501 (M+H)

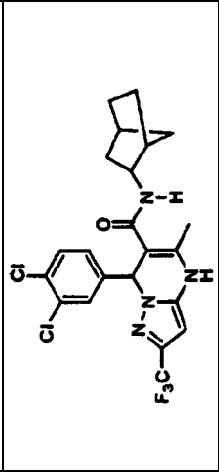
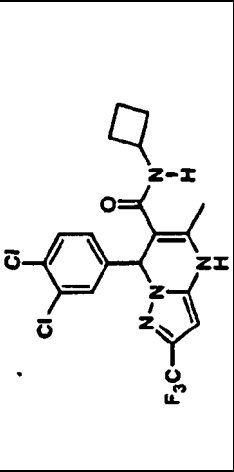
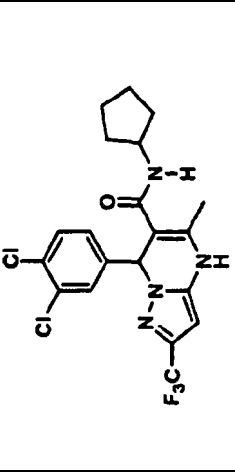
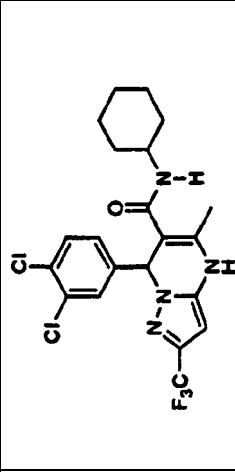
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
524		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	545 (M+H)
525		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)
526		7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,2-difeniletil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	571 (M+H)
527		N-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	499 (M+H)

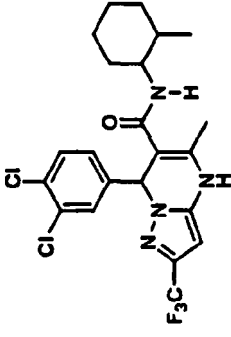
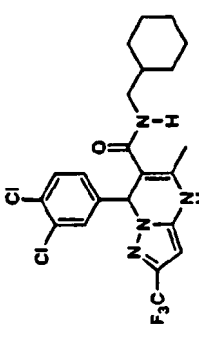
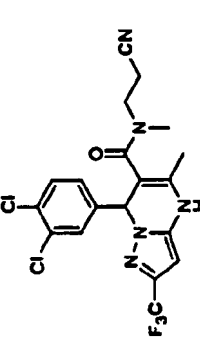
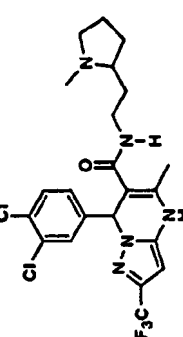
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
528		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(fenilitioetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	527 (M+H)
529		N-([1,1'-Biciclohexil]-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	555 (M+H)
530		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[[2-(6-diclorofenil)metil]tio]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	610 (M+H)
531		N-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	529 (M+H)

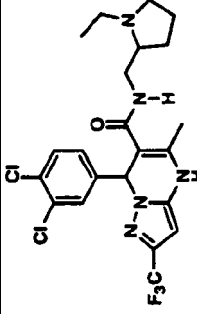
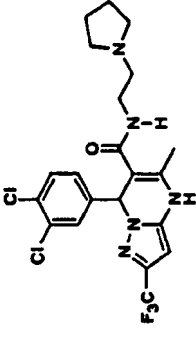
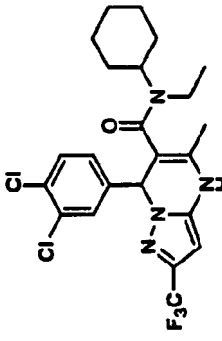
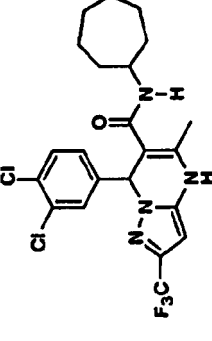
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
532		N-(Biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	485 (M+H)
533		N-(Biciclobutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	445 (M+H)
534		N-(Ciclopentil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	458 (M+H)
535		N-(Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	473 (M+H)

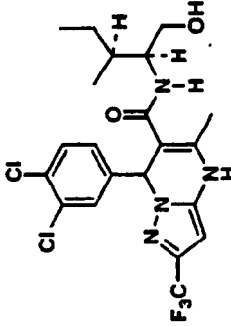
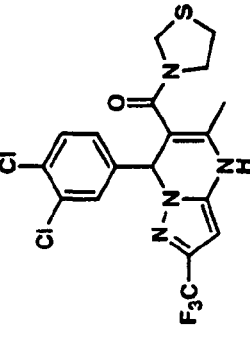
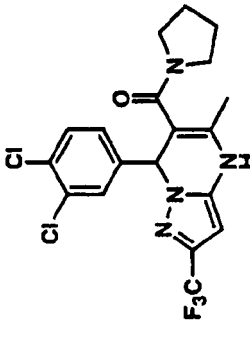
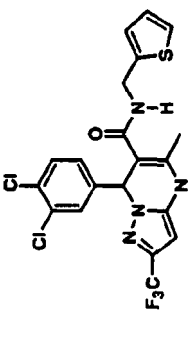
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
536		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-metilciclohexil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)
537		N-(ciclohexilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)
538		N-(2-cianoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	458 (M+H)
539		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)

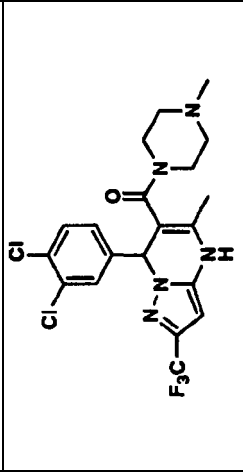
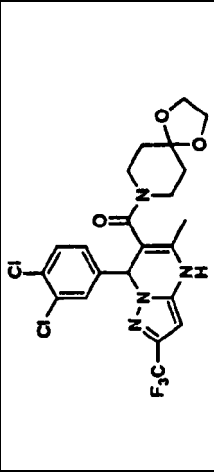
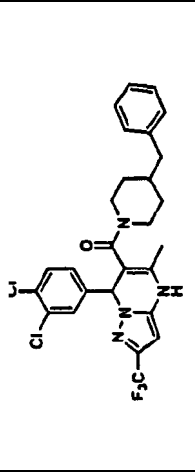
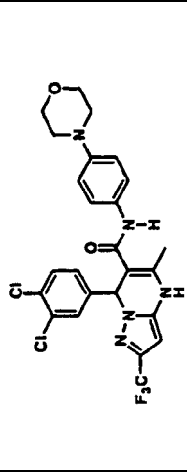
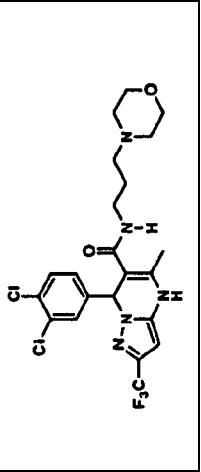
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
540		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)
541		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	488 (M+H)
542		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	501 (M+H)
543		N-cicloheptil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)

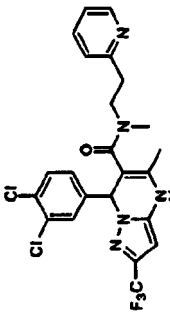
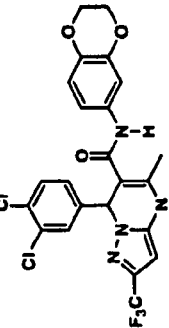
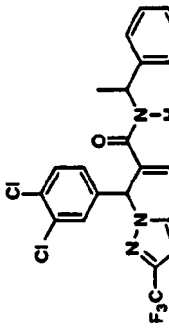
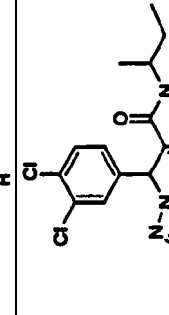
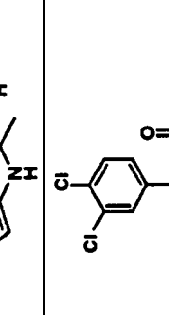
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
544		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	491 (M+H)
545		3-[[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina	463 (M+H)
546		1-[[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina	445 (M+H)
547		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-tienimetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)

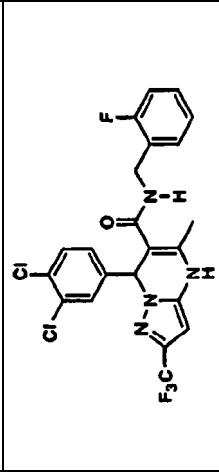
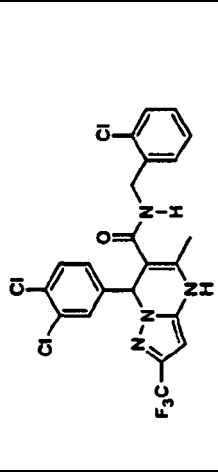
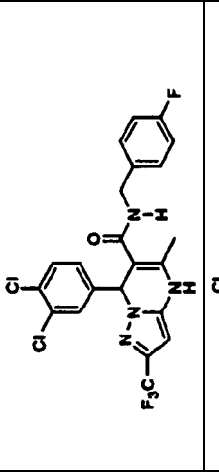
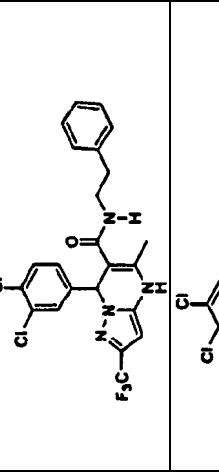
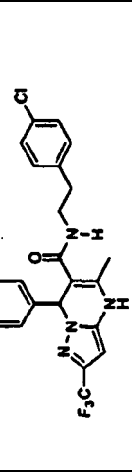
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
548		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metilpiperazina	474 (M+H)
549		8-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano	517 (M+H)
550		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina	549 (M+H)
551		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	552 (M+H)
552		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	518 (M+H)

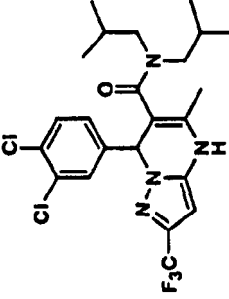
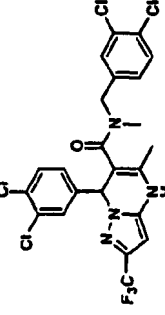
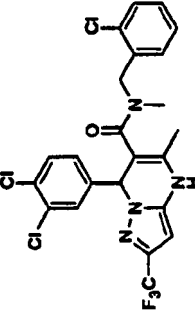
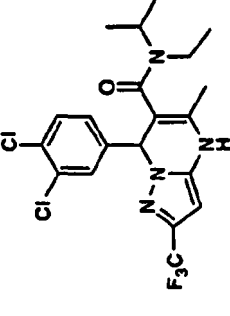
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
553		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-dimetil-N-[2-(2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	510 (M+H)
554		7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	525 (M+H)
555		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-fenilietil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	495 (M+H)
556		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metilpropil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	447 (M+H)
557		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	481 (M+H)

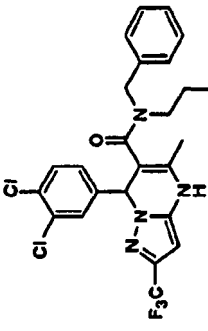
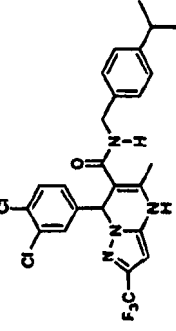
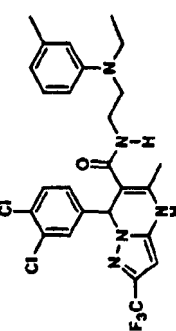
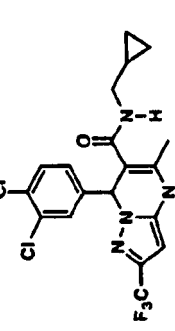
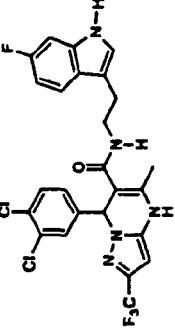
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
558		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	499 (M+H)
559		N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	515 (M+H)
560		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	499 (M+H)
561		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	495 (M+H)
562		N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	530 (M+H)

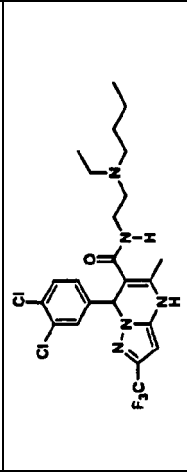
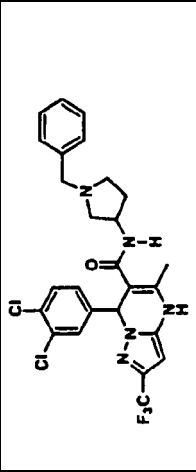
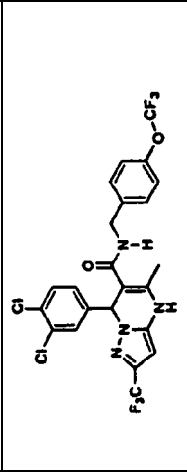
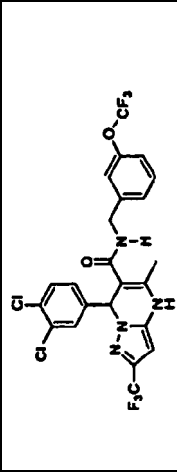
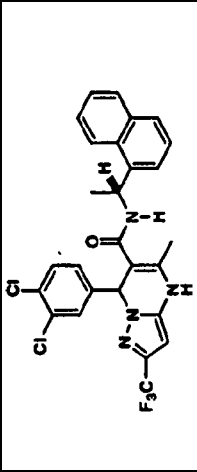
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
563		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	503 (M+H)
564		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	564 (M+H)
565		N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	530 (M+H)
566		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	461 (M+H)

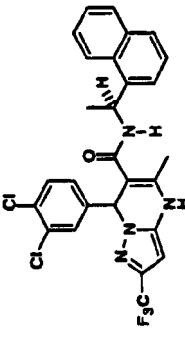
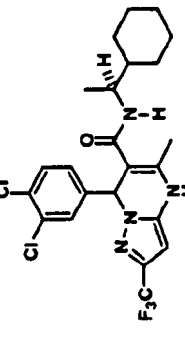
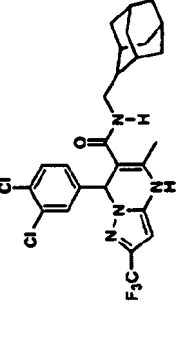
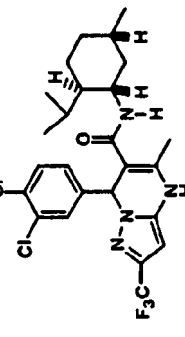
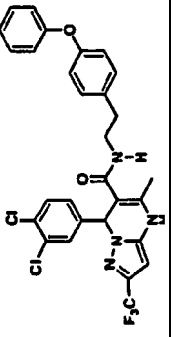
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
567		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)-N-propil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	523 (M+H)
568		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	523 (M+H)
569		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[etil(3-metilfenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	552 (M+H)
570		N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	445 (M+H)
571		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	552 (M+H)

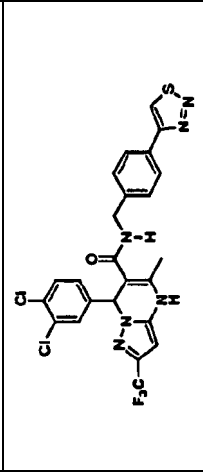
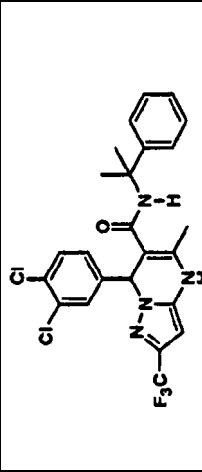
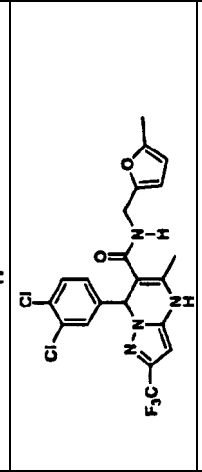
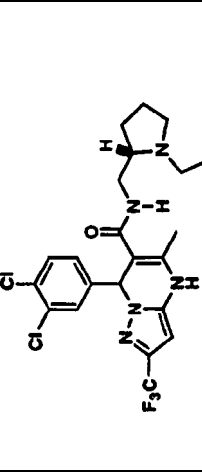
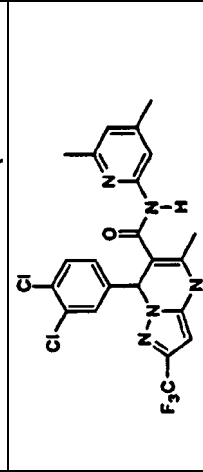
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
572		N-[2-(3,4-diclorofenil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	518 (M+H)
573		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	550 (M+H)
574		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	565 (M+H)
575		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	565 (M+H)
576		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	545 (M+H)

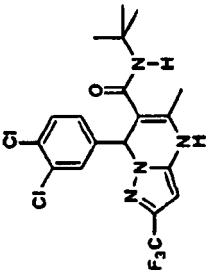
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
577		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1S)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	545 (M+H)
578		N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	501 (M+H)
579		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(triciclo[3,3,1,1^{3,1,1}-decan-1-ilmetil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	539 (M+H)
580		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil)ciclohexil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	529 (M+H)
581		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	587 (M+H)

(continuación)

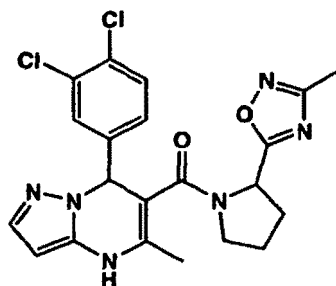
Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
582		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-yl)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	565 (M+H)
583		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509 (M+H)
584		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[5-metil-2-furanil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	584 (M+H)
585		7-(3,4-diclorofenil)-N-[[2S]-1-etil-2-pirrolidinil]metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)
586		7-(3,4-diclorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	596 (M+H)

(continuación)

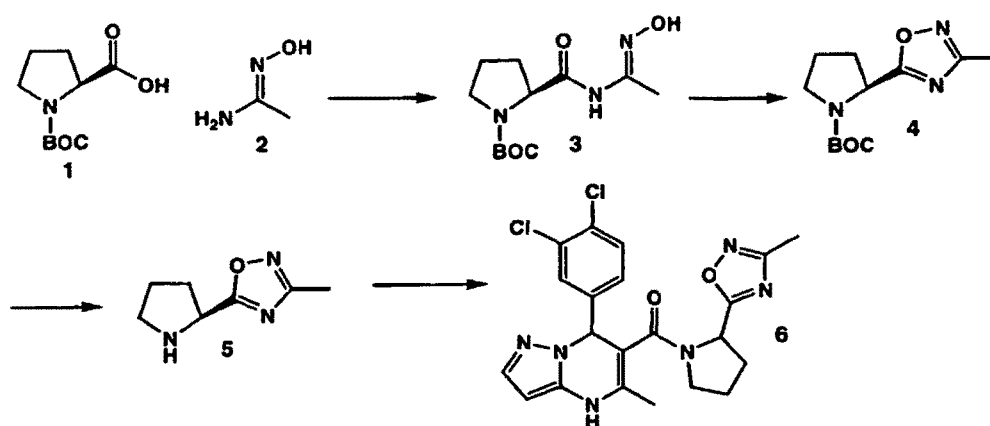
Ej.	Estructura	Nombre	Espec. de Masas m/z
587		7-(3,4-diclorofenil)-N-(1,1-dimetiletil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	447 (M+H)

Ejemplo 588

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidina



Esquema:



5

Síntesis de 3: Una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina **1** (0,5 g, 2,3 mmol), hidroxiamidina **2** (0,172 g, 2,3 mmol), preparada usando el procedimiento descrito en J. Fluor. Chem. 1999, 95, 127) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,323 g, 2,4 mmol) en dimetil formamida al 22% en diclorometano (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,757 g, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas cuando el análisis por HPLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido de color blanco con un $(M+H)^+$ de 272 consistente para el producto acoplado **3**.

10

Preparación de 4: El sólido **3** se disolvió en tetrahidrofurano (17 ml), se añadió carbonato de cesio (1,6 g) y la mezcla se calentó a 50-70 °C durante 18 horas después de que el análisis por HPLC indicará el consumo completo de **3**. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite de color verde claro que tenía un $(M+H)^+$ de 254 consistente con el oxadiazol **4** deseado que se usó sin purificación adicional.

15

Síntesis de 5: A una solución de **4** (0,288 g, 1,1 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadieron 0,9 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas cuando el análisis por HPLC indicó la ausencia de **4**. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico (usando resina BioRad AG-50W-X2, malla 200-400, forma de hidrógeno) eluyendo con amoníaco 2 N en metanol para dar la pirrolidina desprotegida **5** en forma de un aceite (0,122 g, 70%). $(M+H)^+$ = 154

20

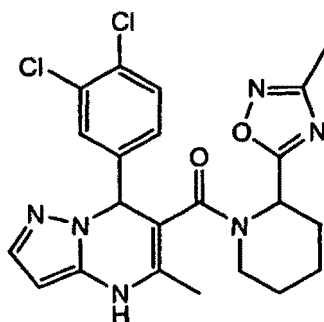
Síntesis de 6: A una solución de ácido dihidropirimidina (0,21 gramos, 0,65 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió pirrolidina **5** (0,139 gramos, 0,9 mmol) seguido de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,174 gramos, 0,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar dos diastereómeros, un diastereómero 1 menos polar de movimiento rápido y un diastereómero más polar de movimiento lento, ambos en forma de sólidos amorfos de color blanco con un $(M+H)^+$ de 460.

25

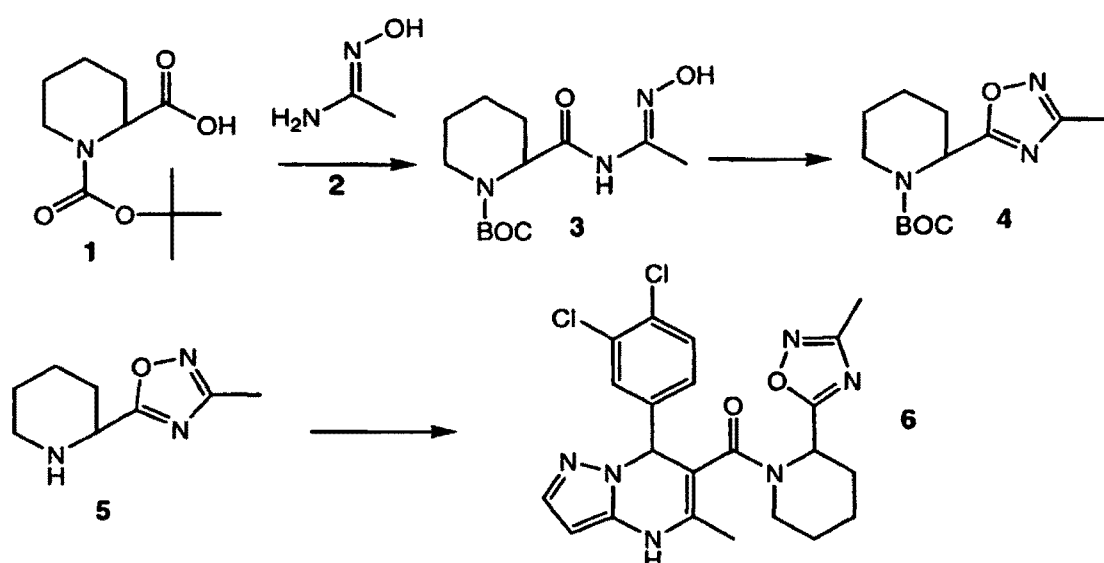
30

Ejemplo 589

1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina



Esquema:



5

Síntesis de 4: Una mezcla de (+/-) ácido N-(terc-butoxicarbonil)-pícolínico **1** (0,8 gramos, 3,5 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol hidrato (1,14 gramos, 5,9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,49 gramos, 3,6 mmol) en dimetil formamida al 22% en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, se añadió hidroxiamidina **2** (0,26 gramos, 3,5 mmol, preparada usando el procedimiento descrito en J. Fluor. Chem. 1999, 95, 127) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas cuando el análisis por HPLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó un aceite transparente con un $(M+H)^+$ de 285 consistente para el producto acoplado **3**. El aceite **3** se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), se añadió carbonato de cesio (2,5 g) y la mezcla se calentó a 50-70 °C durante 18 horas, después de lo cual el análisis por HPLC indicó el consumo completo de **3**. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite transparente que tenía un $(M+H)^+$ de 267 coincidente con el oxadiazol **4** deseado que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 5: A una solución de **4** (0,82 gramos, 3,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas cuando el análisis por HPLC indicó la ausencia de **4**. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico (usando resina BioRad AG-50W-X2, malla 200-400, forma de hidrógeno) eluyendo con amoniaco 2 N en metanol para dar la pirrolidina desprotegida **5** en forma de un aceite (0,46 gramos, 89%). $(M+H)^+$ = 167.

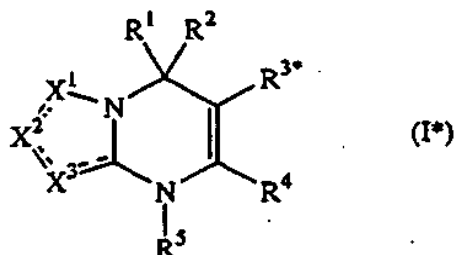
Síntesis del compuesto del título: A una solución de ácido dihidropirimidina (0,64 gramos, 2,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió pirrolidina **5** (0,462 gramos, 2,8 mmol) seguido de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,53 gramos, 2,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo

ES 2 371 450 T3

con acetato de etilo para dar dos diastereómeros, un diastereómero secundario y menos polar (diastereómero 1) y un diastereómero principal más polar (diastereómero 2), ambos en forma de sólidos amorfos de color blanco con un $(M+H)^+$ de 473.

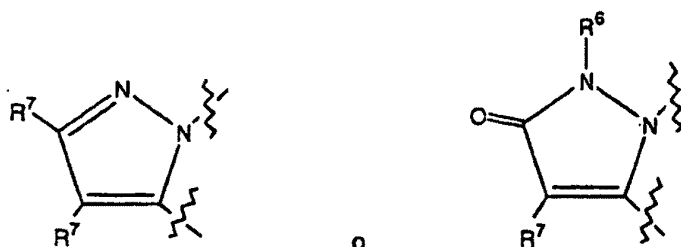
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1*



enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 5 R⁴ es alquilo o alquilo sustituido; y X¹, X² y X³, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado entre:



R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre grupos de fórmula -(CH₂)_n-(Z¹)_m-(CH₂)_p-Z²;

- 10 Z¹ es -CZ³Z⁴-, SO-, -NZ³-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)Z³-, -C(O)NZ⁴-, -C(S)-, -C(=NOZ³)-, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

- 15 Z² es hidrógeno; -OZ⁵-, -OC(O)Z⁵-, -NZ⁵-C(O)-Z⁶-, -NZ⁵-CO₂-Z⁶-, -NZ⁵(C=O)-NZ⁶Z⁷-, -NZ⁵Z⁶-, -NO₂, halo, -CN, -C(O)Z⁵-, -CO₂Z⁵-, -C(S)Z⁵-, -C(=NOZ⁵)Z⁶-, -C(O)NZ⁵Z⁶-, -C(S)NZ⁵Z⁶-, -SZ⁵-, -SOZ⁵-, -SO₂Z⁵-, -SO₂NZ⁵Z⁶-, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

- 20 Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos a los que están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R^{3*} es -OZ⁵-, -OC(O)-Z⁵-, -NZ⁵-C(O)₂-Z⁶-, -NZ⁵(C=O)-NZ⁶Z⁷-, -NZ⁵Z⁶-, -(C=NOZ⁵)Z⁶-, -C(O)NZ^{5*}Z^{6*}-, -C(S)NZ^{5*}Z^{6*}-, -SZ⁵-, -SOZ⁵-, -SO₂Z⁵-, -SO₂NZ⁵Z⁶-, -C(O)Z^{3*}-Z^{2*}-, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

Z^{2*} es distinto de hidrógeno cuando Z^{3*} es heterociclo; Z^{3*} es heterociclo o heterociclo sustituido;

- 25 Z^{5*} es alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 30 Z^{6*} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, con la condición de que Z^{6*} no sea hidrógeno cuando Z^{5*} sea cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o bencilo no sustituido; o Z^{5*} y Z^{6*} pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos piperidinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido o morfolinilo no sustituido;

n y p se seleccionan independientemente entre números enteros de 0 a 10, en los que, cuando m es 0, p también es

0;

m es un número entero seleccionado entre 0 ó 1; y q es un número entero seleccionado entre 1 a 3, en la que

La expresión alquilo inferior se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, heterociclo, carbociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster alquílico, éster arílico, alcanóilo, aroílo, ciano, nitro, amino, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo;

la expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, heterociclo, carbociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster alquílico, éster arílico, alcanóilo, aroílo, ciano, nitro, amino, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo;

la expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituido con uno o más grupos seleccionados entre arilo, heterociclo, carbociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, éster alquílico, éster arílico, alcanóilo, aroílo, ciano, nitro, amino, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo;

la expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alqueno, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alcanóilo, aroílo, éster alquílico, éster arílico, ciano, nitro, amino, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, en la que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros;

las expresiones "carbociclo sustituido", "carbocíclico sustituido" o "grupo carbocíclico sustituido" se refieren a grupos carbociclo o carbocíclicos sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster alquílico (opcionalmente sustituido), éster arílico (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo; las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a grupos heterociclo, heterocíclico y heterociclo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alqueno, oxo, arilo, heterociclo, carbociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alcanóilo, aroílo, éster alquílico, éster arílico, ciano, nitro, amido, amino, lactama, urea, uretano, sulfonilo, en la que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros;

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^{3*} es heterociclo; heterociclo sustituido; $-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(O)Z^{3*}-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(O)Z^{3*}-CO_2Z^5$, $-C(O)Z^{3*}$ - (arilo), $-C(O)Z^{3*}$ - (arilo sustituido), $-C(O)Z^{3*}$ - (heterociclo) o $-C(O)Z^{3*}$ - (heterociclo sustituido).

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que

R^1 es H;

R^2 es arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{3*} es heterociclo o heterociclo sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado entre el grupo que consiste en

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-2-oxazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-1,3,4-oxa-diazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(1H-Bencimidazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6[5-(trifluorometil)-1-propil-1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(5-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina];

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-5-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-[5-Cloro-1-(1-metiletil)-1H-benzoimidazol-2-il]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(5-Cloro-1-etil-1H-benzoimidazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-propil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-

a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero A;

7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero B;

7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(fenilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(2,3-Diclorofenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 5 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(2,3-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina
 enantiómero A;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina
 10 enantiómero B;
 6-(1-Cloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-3-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-5-(1-metil-1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-4H-imidazo[3,4-d][1,2,5]tiadiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(1,6-dihidro-1,3,6-trimetilimidazo[4,5-c]pirazol-5-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{3*} es -C(O)NZ^{5*}Z^{6*}.
7. Un compuesto de la reivindicación 6 seleccionado entre
- 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 20 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-3-piridinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero A;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero B;
 1-[[7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 25 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metil-piperazina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperazina;
 1-[[7-(3-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 30 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-(4-Fluorofenil)-4-[[4,7-dihidro-5-metil-7-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 35 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero A;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero B;
 1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(3-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;
 40 1-[[7-(3,5-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(Ciclohexil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina;
 Éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[4-fenil-1-piperazinil]-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-
 3-carboxílico;
- 45 1,1-Dimetiletal éster del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-
 piperazinacarboxílico;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 50 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-2-(1,1-dimetiletal)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperidina;
 Éster etílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[3-fenilpropil]amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
 carboxílico;
 Éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[4-fenil-1-piperazinil]-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-
 2-carboxílico;
- 55 1-[[3-Ciano-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
 fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
 fluorofenil)piperazina;
 60 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
 fluorofenil)piperazina, enantiómero B;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

- enantiómero B;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-2(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 Éster metílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
- 5 (2S)-1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 (2S)-1-[[2-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 (2S)-1-[[2-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
- 10 (2S)-1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
 enantiómero A;
- 15 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero B;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 20 Éster metílico del ácido 4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzoico;
 1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(2-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;
 1-[[7-(2-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-(2-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 25 1-[[7-(2,3-Dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(2,4-Dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(2,5-Dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 30 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(3,5-Dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 35 1-[[4,7-Dihidro-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(4-Cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(4-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;
- 40 N-[4-[6-[[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]acetamida;
 1-[[7-[4-(Dimetil-amino)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[4,7-Dihidro-7-(4-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(4-Butoxifenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 45 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(4-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(4-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 50 1-[[7-(2,6-Difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,6-Difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,5-Difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,5-Difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[2-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 55 1-[[7-(3,4-Dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(3-Cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-(3-metoxifenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 60 1-[[7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-furanil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 65 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(1H-pirrol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;

- 1-[[7-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-(4-metoxi-1,3-benzodioxol-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 5 1-[[4,7-Dihidro-7-[5-(hidroximetil)-2-furanil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-(1H-indol-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 10 1-[[7-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2,3,5-tricloro-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,5-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(3-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;
 1-[[7-(2-Benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 15 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-tiazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-(4-Fluorofenil)-4-[[7-(2-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-7-[3-metoxi-4-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 20 1-[[4,7-Dihidro-7-[4-metoxi-3-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(2-naftalenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-[3,4-Bis(fenil-metoxi)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-[3,5-Bis(trifluoro-metil)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 25 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(5-Etil-2-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3-Bromofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 30 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[4,7-Dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(5-Cloro-2-tienil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 35 1-[[7-(3,5-Dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero A;
- 40 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero B;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero B;
- 45 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
 enantiómero A;
- 8-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxi-fenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)-fenil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina;
 1-(4-Acetilfenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
- 50 1-(2-Clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]4-(4-metoxi-fenil)piperazina;
 1-(3,4-Diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]piperazina;
 1-(3,5-Diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]piperazina;
 1-(4-Clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
- 55 1-(3-Clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3-metoxi-fenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-metil-fenil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)-fenil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-fluoro-fenil)piperazina;
- 60 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3,4-dimetil-fenil)piperazina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[2-[(4-fluoro-fenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 Fenilmetil éster del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarboxílico;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-N-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[(3-Cloro-4-metoxifenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;

- Éster etílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarboxílico;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-piridinil)piperazina;
- (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
- 5 1-[Bis(4-fluorofenil)-metil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-furanil-carbonil)piperazina;
- 1-Ciclohexil-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[15-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxietil)piperazina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(9H-fluoren-9-il)piperazina;
- 10 (2R)-1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dimetil-fenil)piperazina;
- Éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-piperidin-carboxílico;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N,N-dietil-3-piperidinacarboxamida;
- 15 Éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]3-piperidin-carboxílico;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-metil-piperidina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,5-dimetil-piperidina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxi-piperidina;
- 20 4-(4-Clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxipiperidina;
- Éster etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-piperidin-carboxílico;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metilpiperidina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
- 25 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina;
- 2-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-propilpiperidina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(hidroxidifenilmetil)piperidina;
- 30 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(2-fluoro-fenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(fenilamino)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(fenil-amino)metil]pirrolidina;
- N-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 3-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazol;
- 35 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,4-dihidro-1H-indol;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]azetidina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidroazocina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 40 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- N-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(fenilmetil)glicina etil éster,
- trans-7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilpirrolidina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilaziridina;
- 45 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[[2,6-dimetilfenil]amino]metil]pirrolidina;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(4-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 50 6-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,3,3-dimetil-6-azabicyclo[3,2,1]octano;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]aziridina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidro-1H-azonina;
- (2R-trans)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis(metoximetil)-
- 55 pirrolidina;
- (2S-trans)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis(metoximetil)pirrolidina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolinamida;
- 60 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-2-metil-1H-indol;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-5-nitro-1H-indol;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-6-nitro-1H-indol;
- 4-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina metil éster;
- 65 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-y]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A;

- (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero B;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina 1,1-dimetil etil éster;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-naftalenil)-L-prolinamida;
- 5 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-y]]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina fenilmetil éster;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolina fenilmetil éster;
- 10 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxi-L-prolina fenilmetil éster;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-(4-fluorofenil)-2-metil-piperazina;
- 3-Cloro-N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 4-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol;
- 15 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina;
- 3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletíl]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletíl]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 20 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-carbonil]-2-(metoxi-metil)piperidina;
- 1,1-Dimetil etil éster del ácido [(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico,
- 1,1-Dimetil etil éster del ácido [(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico;
- 25 (3R)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-(dimetilamino)pirrolidina;
- N-[1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]acetamida;
- N-[1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]-N-metilacetamida;
- 3-Cloro-7-(3-clorofenil)-N-ciclohexil-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 30 (2S)-1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina;
- 2-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina;
- N-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-azaciotridecano;
- 35 9-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-dodecahidro-1H-fluoreno;
- (2S)-1-[[7-(3,4-Di-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3-cloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina;
- 40 1-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletíl]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- (2S)-1-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metoximetil)pirrolidina;
- 1-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina;
- 2-[[3-Cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 45 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina;
- 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina;
- (2S)-1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina;
- 50 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-di-metil-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletíl]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-N,N-bis(2-etoxietil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 55 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 2-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina;
- 3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletíl]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 3-Cloro-N-ciclohexil-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 60 7-(3,4-Diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- N-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina etil éster,
- N-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina 1,1-dimetil etil éster;
- N-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicina etil éster;
- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-piridinil)piperidina;
- 65 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilquinolina;

- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-propilpiperidina;
1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(dietilamino)metil]piperidina;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
5 1-[[7-(Ciclopropil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
(2S)-1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina;
1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol;
1-[[4,7-Dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
3-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero A;
10 3-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero B;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
15 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina;
(2R)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina;
(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4,7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-
pirrolidina;
(2R)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-
pirrolidina;
20 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina;
(2R)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-piridinil)pirrolidina;
(2S)-1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
25 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenilpirrolidina;
3-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-feniltiazolidina;
Éster metílico del ácido 3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-
tiazolidinacarboxílico;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
30 7-(3,4-Diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
N-Butil-7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
2-(4-Clorofenil)-3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina;
N-(Ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
35 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-
1-il)piperidina;
8-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-
ona;
4-(4-Clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-
40 tetrahidropiridina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-fenil-etil)pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-metoxi-fenil)pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-metoxi-fenil)pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina;
45 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
diastereómero 1;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
diastereómero 2;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
50 enantiómero A;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
enantiómero B;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
enantiómero C;
55 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina,
enantiómero D;
(3R)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina;
(2S)-2-[(Ciclohexil-oxi)metil]-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenil-metil)pirrolidina;
60 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,
diastereómero
(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,
diastereómero B;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metoxi-fenil)pirrolidina;
65 (2S)-2-(Butoximetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-tienil)pirrolidina;

- 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(metoximatoxi)-
 metil]pirrolidina;
 (2S)-2-(1H-Bencimidazol-1-ilmetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-y
 l]carbonil]pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina;
 (3S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina;
 (3S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-
 (metoximetil)pirrolidina, enantiómero A;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-
 (metoximetil)pirrolidina, enantiómero B;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 N-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-fenilalanina metil
 éster;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-furanilmetil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(3,4-dicloro-fenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-N-[[4-[(trifluorometil)tio]-fenil]metil]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-
 carboxamida;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(1-
 pirrolidinilmetil)-pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-naftalenilsulfonil)piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(4-etilfenil)sulfonil]-piperazina;
 1-[(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
 piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[[2-(trifluoro-
 metoxi)fenil]sulfonil]piperazina;
 1-[(5-Cloro-3-metil-benzo[b]tifen-2-il)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il]carbonil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(3-metoxifenil)carbonil]piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-oxo-3-fenil-2-propenil)-piperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
 enantiómero B;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4,3-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
 enantiómero A;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,4,5-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4-[(4-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
 fluorofenil)piperazina;
 Éster etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-
 4(7H)-acético,
 7-(2,3-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-
 acetamida;
 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
 fluorofenil)piperazina;

- 1-[[4-(Ciclopropilmetil)-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
7-(2,3-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-carboxamida;
- 5 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-4-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 10 1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B;
1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero A;
- 15 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 20 1-[[1-Benzoil-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
1-[[1-Benzoil-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
- 1-[[1-Acetil-7-(3,4-diclorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-5-oxo-1-(1-oxobutil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
- 25 1-[[1-(Ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina;
1-[[1-(Ciclopropil-carbonil)-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(3-metil-1-oxobutil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina;
- 30 1-[[7-(2,3-Dicloro-fenil)-(2,2-dimetil-1-oxopropil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina;
1-[[1-(Ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
- 35 1-[[1-(Ciclobutil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;
1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(2-metil-1-oxopropil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonil]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina;
- 40 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonil]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metiletil)-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida;
- 45 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida;
- 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida;
- 50 7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-N,N,5-trimetil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida;
- 1-[[1-(3-Butenil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 55 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1,4-bis(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 1-Metiletil éster del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxílico,
- 1-[(4,7-Dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-fenilpiperazina;
- 60 Ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-N,N-dietil-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;
- 7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-N-(4-hidroxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;
- 65 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-

- 6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;
 1-[[2-Ciano-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[3-Bromo-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-fenilpiperazina;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-fenilpiperazina, enantiómero B;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero A;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A;
 1-[[3-Cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B;
 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A;
 1-[[3-Cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 (2S)-1-[[5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 (2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-fenilpirazolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(2-tienil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(2-metoxifenil)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ii]carbonil]-2-(2-feniletil)pirrolidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2,3-dimetilciclohexil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2,2-difeniletil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[2-(1-Ciclohexen-1-il)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(feniltio)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-([1,1'-Biciclohexil]-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[2-[[2,6-diclorofenil]metil]tio]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[(2-Cloro-6-metilfenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-(Biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

- N-Ciclobutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-Ciclopentil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-metilciclohexil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 5 N-(Ciclohexilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-(2-Cianoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 10 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-Cicloheptil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-[1(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 15 3-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-tienilmetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metil-piperazina;
 8-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano;
 20 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 25 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-feniletil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 30 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[(2-Clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 35 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[(2-Clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)-N-propil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 40 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[2-[etil(3-metilfenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-(Ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 45 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[2-(Butiletilamino)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 50 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 55 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1S)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 N-[(1S)-1-Ciclohexiletal]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(tricciclo[3,3,1,1<3,7]decan-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 60 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 65 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metil-1-feniletal)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

- 7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(5-metil-2-furanil)metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 7-(3,4-Diclorofenil)-N-[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 7-(3,4-Diclorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidina;
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina;
- 10 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina diastereómero 1; y
 1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina diastereómero 2 enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 8. El compuesto 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómeros, solvatos o sales del mismo.
9. El compuesto de la reivindicación 8 que es 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina enantiómero A, solvatos o sales del mismo.
- 20 10. El compuesto de la reivindicación 8 que es 7-(3,4-Diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina enantiómero B, solvatos o sales del mismo.
11. El compuesto 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina diastereómero 1, solvatos o sales del mismo.
- 25 13. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina diastereómero 2, solvatos o sales del mismo.
14. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina enantiómero A, solvatos o sales del mismo.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina enantiómero B, solvatos o sales del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina enantiómero C, solvatos o sales del mismo.
17. El compuesto de la reivindicación 11 que es 1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidina enantiómero D, solvatos o sales del mismo.
- 35 18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es un alquilo inferior, un alquilo halo-sustituido o un alquilo alcoxi-sustituido.
19. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que Z^{5*} y Z^{6*} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos piperidinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido o morfolinilo no sustituido.
- 40 20. Un compuesto de la reivindicación 4 ó 6, en el que R¹ es H;
 R² es arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido;
 R⁴ es alquilo o alquilo sustituido; y
 R⁵ es hidrógeno, -(CH₂)_n-Z², en el que Z² se selecciona entre -C(O)NZ⁵Z⁶, -CO₂Z⁵, -NZ⁵Z⁶, arilo, arilo sustituido, alquilo, o alquilo sustituido.
- 45 21. Compuesto de la reivindicación 4 ó 6, en el que R¹ es H;
 R² es fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido;
 R⁴ es alquilo inferior, alquilo halo-sustituido o alquilo alcoxi-sustituido; y
 R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.
- 50 22. Una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento de arritmias auriculares o supraventriculares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. Composición farmacéutica de la reivindicación 22 que comprende adicionalmente al menos un agente

- 5 terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II, agentes trombolíticos, agentes bloqueadores del canal de calcio, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antiarrítmicos, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, anticoagulantes, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y glucósidos cardiacos.
24. Una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento de arritmias auriculares o supraventriculares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 9 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de agentes antiarrítmicos, bloqueadores del canal de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y glucósidos cardiacos.
- 15 26. Una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento de arritmias auriculares o supraventriculares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 12 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26 que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de agentes antiarrítmicos, bloqueadores del canal de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y glucósidos cardiacos.
28. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar arritmias auriculares.
29. El uso de la reivindicación 28 en el que la arritmia auricular es fibrilación auricular o aleteo auricular.
- 25 30. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para controlar el ritmo cardiaco.
31. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos gastrointestinales.
- 30 32. El uso de la reivindicación 31 en el que el trastorno gastrointestinal es esofagitis por reflujo o un trastorno de la motilidad.
33. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria o inmunológica.
34. El uso de la reivindicación 33 en el que la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 35 35. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar diabetes.
36. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos.
37. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una migraña.
- 40 38. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar epilepsia.
39. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1, enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con I_{Kur} .
- 45 40. Uso de al menos un compuesto de la reivindicación 8 ó 12 en la fabricación de un medicamento para tratar arritmias cardiacas.
41. El uso de la reivindicación 40 en el que la arritmia cardiaca es fibrilación auricular.