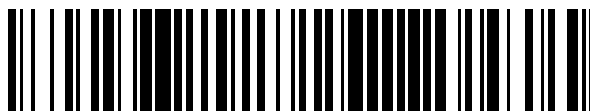


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 017**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2007** **E 07768378 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 2035427**

54 Título: **Compuesto de pirazolo[1,5-A]pirimidina como antagonista del receptor CB1**

30 Prioridad:

05.07.2006 JP 2006185036

10.07.2006 US 819388 P

19.01.2007 JP 2007009706

09.03.2007 JP 2007059332

20.04.2007 JP 2007111340

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

31.01.2014

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)

2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

TANIMOTO, KOICHI;
OI, MARIKO;
TSUBOI, YASUNORI y
MORITANI, YASUNORI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 441 017 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

Compuesto de pirazolo[1,5-A]pirimidina como antagonista del receptor CB1

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirazolo[1,5-a]pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene potente actividad antagonista del receptor central de cannabinoides (CB1) y por lo tanto es útil como una medicina.

10

Antecedentes de la técnica

Es bien conocido que, a través de la ingesta de marihuana, se producirían diversas reacciones psiquiátricas o neurológicas tales como confusión del sentido temporal o espacial, euforia, alteración de memorias, analgesia, alucinaciones y similares. Los compuestos denominados generalmente "cannabinoides", incluyendo delta 9-tetrahydro-cannabinol (delta 9-THC), son responsables de muchas de dichas reacciones. Se considera que el efecto de los cannabinoides está producido por una interacción entre el compuesto y sus receptores específicos/de alta afinidad endógenos. Se han identificado y clonado dos subtipos de receptores de cannabinoides (CB1 y CB2). El receptor CB1 está distribuido en regiones del sistema nervioso central (CNS) incluyendo el cerebro (Nature, Vol. 346, 1990, páginas 561-564) mientras que el receptor CB2 está distribuido en el sistema inmune incluyendo el bazo (Nature, Vol. 365, 1993, páginas 61-65).

Las sustancias que tienen afinidad por dichos receptores de cannabinoides (agonistas, antagonistas o agonistas inversos) pueden producir diversos efectos farmacológicos similares a la marihuana. En particular, sustancias que tienen afinidad por el receptor CB1 central pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad del SNC tal como un trastorno psicótico, un trastorno neurológico y similares.

Se han conocido diversos compuestos, que incluyen compuestos de pirazol-3-carboxamida tales como SR141716 (Life Science, Vol. 63, 1998, PL 113-117), compuestos de 4,5-dihidro-pirazol tales como SLV-319 (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 47 (3), 2004, páginas 627-643), compuestos de dihidropirazolo[3,4-c]piridin-7-ona, compuestos de 2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (documento WO2004/094417), compuestos de 1-[2- y/o 3-(arilo sustituido)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il] piperidina (documento WO2004/069838) y similares como las sustancias que tienen afinidad por dichos receptores de cannabinoides. Mientras tanto, el presente solicitante presentó una solicitud de patentes que se dirige a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida o sulfonamida (documento WO2007/046548). Entre ellos, al menos SR141716 y SLV-319 están en estudios clínicos sobre la eficacia de los mismos como anorexigénicos (agente anti-obesidad).

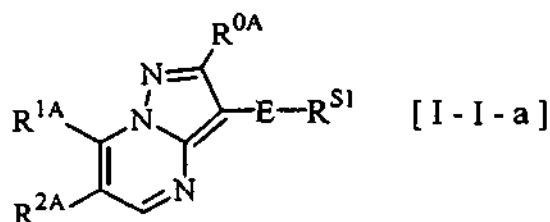
El documento WO-A-2007/046548, que es técnica anterior solamente de acuerdo con el Artículo 54(3) EPC, se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina como antagonistas de receptores de cannabinoides centrales (CB1). El documento WO-A-03/101993 se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). El documento WO-A-2004/069838 se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina como ligandos receptores de cannabinoides y en particular antagonistas del receptor CB1. El documento WO-A-2005/103052 se refiere al uso de compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona como ligandos de receptores de cannabinoides y en particular antagonistas del receptor CB1. El documento WO-A-2005/061507 se refiere a compuestos de pirazolilo e imidazolilo bíclicos condensados como ligandos receptores de cannabinoides y en particular antagonistas del receptor CB1.

Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de pirazolo[1,5-a]pirimidina que tiene una potente actividad antagonista del receptor CB1 y por lo tanto es útil como una medicina.

50

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirazolo[1,5 a]pirimidina de fórmula [I-I-a]:



55

en la que

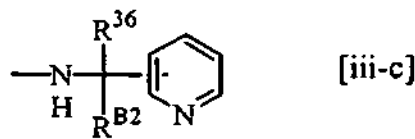
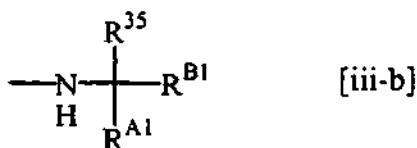
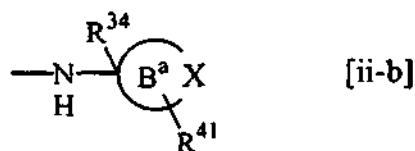
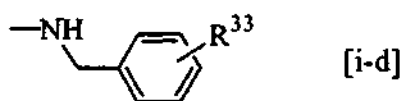
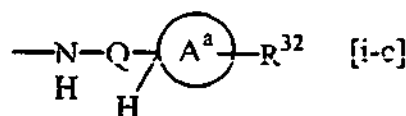
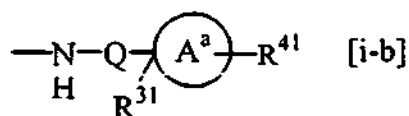
R^{1A} es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de

halógeno, un grupo difluoro-alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₈)amino o (b) un grupo heterocíclico que contiene de 5 a 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo alquilo C₁₋₈, R^{2A} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de

R^{0A} es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (c) un grupo alquilo C₁₋₈-alquilo C₁₈; (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo C₁₋₈ en el resto amino; (e) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈ y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈; (f) un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros; o (g) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo,

E es un grupo de fórmula: -C(=O)- o -SO₂-,

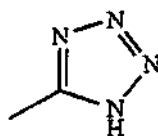
R^{S1} es un grupo de la siguiente fórmula [i-b], [i-c], [i-d], [ii-b], [iii-b] o [iii-c]:



El Anillo A^a es (a) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o (b) un cicloalquilo C₅₋₆ condensado con un anillo de benceno, Q es un enlace sencillo o grupo metileno,

El Anillo B^a es un grupo heteromonocíclico alifático de 4 a 7 miembros unido a través de su átomo de carbono del anillo al átomo de nitrógeno adyacente, X es átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, átomo de oxígeno o un grupo de fórmula: -NR^k-, R^k es un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈ o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈,

R³¹ es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C₁₋₈, (c) un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₈, (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con, en el resto amino, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈, grupo di(alquil C₁₋₈)sulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o un grupo di(alquil C₁₈)carbamoilo, (e) un grupo carboxi-alquilo C₁₋₈, (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquilo C₁₋₈, (h) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₈)amino-alquilo C₁₋₈, (i) o un grupo de la siguiente fórmula:

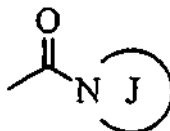


R⁴¹ es átomo de hidrógeno, grupo amino o un grupo de fórmula: R^{xa}CONH-, R^{xa} es (a) átomo de hidrógeno, (b) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ y un grupo piridilo, (c) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros (d) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (e) grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈ y un grupo alquilo C₁₋₈, (f) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈ o (g) un grupo heteromonocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈,

R³² es grupo hidroxilo, grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₈, grupo amino o un grupo de fórmula: R^{xa}CONH-,

R³³ es grupo carboxilo o un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₈,

R³⁴ es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C₁₋₈, (c) un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₈, (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈, (e) un grupo carboxi-alquilo C₁₋₈, (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₈, (h) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₈, un grupo ciano-alquilo C₁₋₈, un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈, un grupo alquilo C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₉)amino-alquilo C₁₋₈, (i) un grupo de fórmula:



o (j) un grupo de la siguiente fórmula:



El Anillo J es un grupo heteromonocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno saturado o insaturado que contiene opcionalmente átomo o átomos de oxígeno como un heteroátomo o heteroátomos distintos del átomo de nitrógeno,

R³⁵ es un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₈, grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₈ o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo o grupos alquilo C₁₋₈,

R^{A1} es un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈ o grupo bencilo,

R^{B1} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

R³⁶ es un grupo alquilo C₁₋₈ o grupo carbamoilo,

R^{B2} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

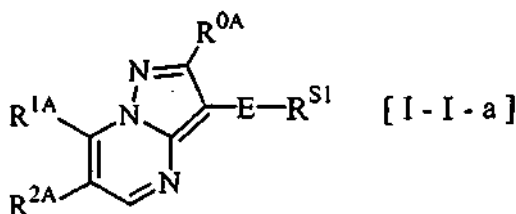
excluyendo a

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(4-ciano-4-tetrahidro-tiopiranyl) carbamoil] pirazolo[1,5-a]pirimidina;
6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-fenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; y
6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula [I-I-a]:



en la que

R^{1A} es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo difluoro-alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₈)amino o (b) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo alquilo C₁₋₈,

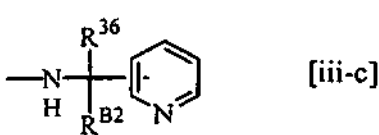
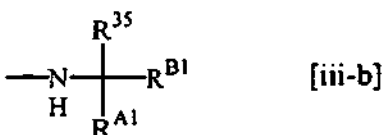
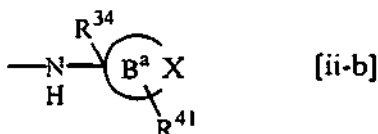
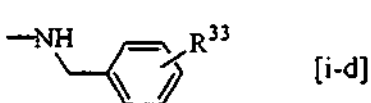
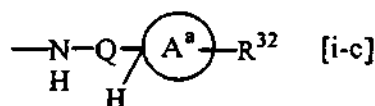
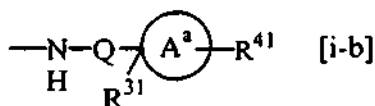
R^{2A} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de

halógeno y grupo ciano,

R^{0A} es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (c) un grupo alquilo C_{1-8} -alquilo C_{1-8} ; (d) un grupo amino-alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo C_{1-8} en el resto amino; (e) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo alquilcarbonilo C_{1-8} y un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} ; (f) un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros; o (g) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo,

E es un grupo de fórmula: $-C(=O)-$ o $-SO_2-$,

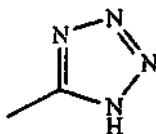
R^{S1} es un grupo de la siguiente fórmula [i-b], [i-c], [i-d], [ii-b], [iii-b] o [iii-c]:



El Anillo A^a es (a) un grupo cicloalquilo C_{3-8} o (b) un cicloalquilo C_{5-6} condensado con un anillo de benceno, Q es un enlace sencillo o grupo metileno,

El Anillo B^a es un grupo heteromonocíclico alifático de 4 a 7 miembros que se une a través de su átomo de carbono del anillo al átomo de nitrógeno adyacente, X es átomo de azufre, $-SO-$, $-SO_2-$, átomo de oxígeno o un grupo de fórmula: $-NR^k-$, R^k es un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo alquilcarbonilo C_{1-8} , un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} , grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-8} o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-8} ,

R^{31} es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C_{1-8} , (c) un grupo hidroxi-alquilo C_{1-8} , (d) un grupo amino-alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con, en el resto amino, un grupo alquilcarbonilo C_{1-8} , grupo di(alquil C_{1-8})sulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} o un grupo di(alquil C_{1-8})carbamoilo, (e) un grupo carboxi-alquilo C_{1-8} , (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquilo C_{1-8} , (h) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-8} y un grupo di(alquil C_{1-8})amino-alquilo C_{1-8} , (i) o un grupo de la siguiente fórmula:



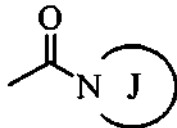
R^{41} es átomo de hidrógeno, grupo amino o un grupo de fórmula: $R^{xa}CONH-$, R^{xa} es (a) átomo de hidrógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} y un grupo piridilo, (c) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros (d) un grupo cicloalquilo C_{3-8} , (e) grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo trihalógeno-alquilo C_{1-8} y un grupo alquilo C_{1-8} , (f) un amino grupo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-8} o (g) un grupo heteromonocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-8} y un grupo trihalógeno-alquilo C_{1-8} ,

R^{32} es grupo hidroxilo, grupo carboxilo, un grupo alquilo C_{1-8} , grupo amino o un grupo de fórmula: $R^{xa}CONH-$,

R^{33} es grupo carboxilo o un grupo alquilo C_{1-8} ,

R^{34} es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C_{1-8} , (c) un grupo hidroxi-alquilo C_{1-8} , (d) un grupo amino-alquilo C_{1-8} , (e) un grupo carboxi-alquilo C_{1-8} , (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquilo C_{1-8} , (h) un grupo

carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₈, un grupo ciano-alquilo C₁₋₈, un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈, un grupo alquiloxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₈)amino-alquilo C₁₋₈, (i) un grupo de fórmula:



o (j) un grupo de la siguiente fórmula:



El Anillo J es un grupo heteromonocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno saturado o insaturado que contiene opcionalmente átomo o átomos de oxígeno como un heteroátomo o heteroátomos distintos del

R³⁵ es un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₈, grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo C₁₋₈ o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈,

R^{A1} es un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi C₁₋₈ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈ o grupo bencilo,

R^{B1} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

R³⁶ es un grupo alquilo C₁₋₈ o grupo carbamoilo,

R^{B2} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

excluyendo a 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(4-ciano-4-tetrahidro-tiopiranyl)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; 6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-fenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; y 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el caso en el que R^{0A} es un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, ejemplos de dicho grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

Entre los compuestos, un compuesto particularmente preferente puede ser un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(9-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclopentil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclohexil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclopentil)-carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-acetilamino-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-2-(1-pirrolidinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)-etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[1-[N-2-(N,N-dimetilamino)etil]carbamoil]ciclohexil]carbamoil]-pirazolo[1,5-

a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N-metilcarbamoil)ciclohexil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N,N-dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbamoil]pirazolo[1,5-a] pirimidina;

(S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

(S)-3-[N-(1-carboxi-2-feniletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

(S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

(S)-3-[N-(α -carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

(S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(1-carboxi-1-metiletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(α -carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(1-carboxi-1-metiletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(1-carboxi-2-feniletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(4-carboxi-1-ciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(4-carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(3-carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metoxicarbonilciclohexil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonilamino)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]

pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metoxicarbonilciclohexil)sulfamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-[N-(1-carboxiciclohexil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metoxicarbonil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(3-hidroxi-2-metilprop-2-il)carbamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-trifluorometil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-etoxi-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metoxicarbonil-1,1-dioxotietan-3-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxietoxi)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-2-(difluorometil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[4-(N-metilcarbamoil)-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;

6-(2-clorofenil)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina; y

6-(2-clorofenil)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un átomo o átomos de carbono asimétricos en su molécula, puede existir en forma de un estereoisómero del mismo (diaestereoisómeros, isómeros ópticos) debido ha dicho átomo o átomos de carbono asimétricos del mismo, y la presente invención también incluye uno de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos.

5 Un compuesto de la presente invención muestra una alta afinidad para receptores CB1 y por lo tanto puede ser útil como un ligando del receptor CB1, particularmente como un antagonista del receptor CB1. En base a la actividad antagonista, el compuesto puede ser útil como un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad
10 mediada por el receptor CB1 tales como psicosis que incluye esquizofrenia, trastornos de ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, traumatismo craneoencefálico, ataque de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblor, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, demencia geriátrica, trastornos del timo, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, disquinesia inducida por fármacos, distonía, choque séptico, choque hemorrágico,
15 hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas que incluyen inflamaciones, esclerosis múltiple, vómitos, diarrea, asma, trastornos del apetito tales como bulimarexia, anorexia y similares, obesidad, diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), trastornos de la memoria, trastornos urinarios, trastornos cardiovasculares, trastornos de infertilidad, infecciones, enfermedades relacionadas con la desmielinización, neuroinflamación, encefalitis vírica, incidentes vasculares cerebrales, cirrosis del hígado o trastornos gastrointestinales que incluyen
20 trastornos del tránsito intestinal.

Además, un compuesto de la presente invención puede ser útil como un agente para la retirada de un tratamiento crónico, dependencia del alcohol o abuso de drogas (por ejemplo, un opioide, barbitúrico, marihuana, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, un agente alucinógeno, un compuesto de benzodiazepina y similares).

25 Además, un compuesto de la presente invención puede ser útil como un agente para potenciar la actividad analgésica de fármacos analgésicos o narcóticos y similares; o un agente para dejar de fumar (retirada del tabaquismo o dependencia de la nicotina).

30 Además, un compuesto de la presente invención puede ser útil como tratamiento de una afección que se relaciona con enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, depresión, ansiedad, adicción a fármacos, y adicción a sustancias.

35 Además, el compuesto de la presente invención puede ser ventajoso como una medicina debido a su baja toxicidad.

Al mismo tiempo, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que pueden ser útiles como un antagonista selectivo de receptores CB1 periféricos desde un punto de vista de su baja penetración cerebral.

40 El compuesto de la presente invención se puede usar clínicamente en la forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto incluye una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, fosfato o bromhidrato, o una sal con un ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato o maleato. Además, cuando el
45 compuesto de la presente invención tiene un grupo o grupos carboxilo y similares en su molécula, ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, sales con una base tal como metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal de potasio) o metal alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio).

50 El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen sal intramolecular o un aditivo de la misma, y solvatos o hidratos del mismo.

El presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por vía oral o parenteral, y se pueden formular en una preparación farmacéutica convencional tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, inyecciones, o inhaladores.

55 La dosis del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, y las edades, pesos y afecciones de los pacientes. Por ejemplo, cuando se administra en una preparación de inyección, está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a 1,0 mg/kg/día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 0,1 mg/kg/día. Cuando se administra en
60 una preparación oral, está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día, preferentemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg/día.

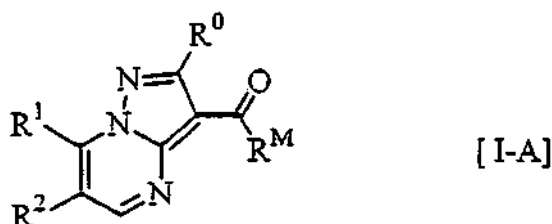
Un compuesto de la presente invención también puede ser útil como terapia adyuvante, adicional o complementaria para el tratamiento de las enfermedades o trastornos que se han mencionado anteriormente. La terapia adyuvante, adicional o complementaria se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la presente invención a un paciente que ya ha recibido administración de, que está recibiendo administración de, o que recibirá

administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de las afecciones indicadas, por ejemplo uno o más agentes antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos conocidos.

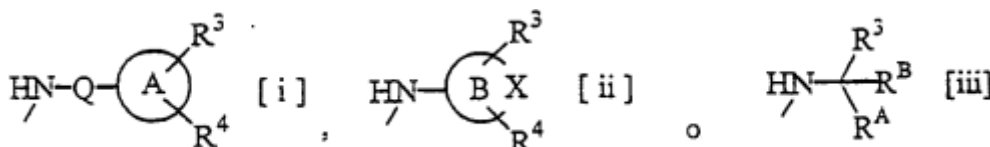
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por referencia a las transformaciones ilustradas en los siguientes métodos generales.

(Método A).

Un compuesto del tipo que tiene la siguiente fórmula [I-A]:

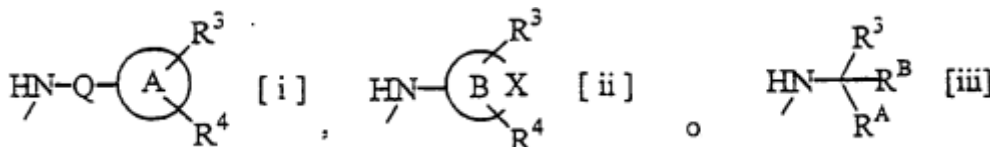


en la que R^M es un grupo de fórmula:



o un grupo de fórmula: $-N(R^5)(R^6)$
en la que

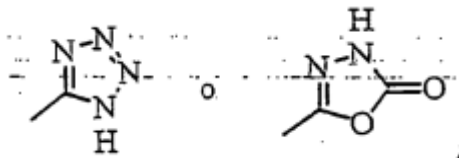
R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido,
 R^0 es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (c) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (d) un grupo de fórmula: $CON(R^e)(R^f)$; (e) un grupo aminoalquilo, estando el resto amino de dicho grupo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo; (f) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo alquilsulfonilo; (g) un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros; (h) un grupo de fórmula: $-SO_2N(R^{01})(R^{02})$; (i) un grupo de fórmula: $-NHCONHR^{03}$; (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo; (k) un grupo hidroxialquilo; o (l) grupo carboxilo, R^e y R^f son los mismos y o diferentes y cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo dialquilamino, R^{01} y R^{02} son los mismos o diferentes y cada uno átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo carbamoilalquilo, R^{03} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 R^M es A) un grupo de la siguiente fórmula [i], [ii] o [iii]:



en la que R^0 es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (c) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (d) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (e) un grupo aminoalquilo, estando el resto amino de dicho grupo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo; (f) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo alquilsulfonilo; (g) un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros; o (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo y B) un grupo de fórmula: $-N(R^5)(R^6)$ en la que R^0 es un grupo de fórmula: $-SO_2N(R^{01})(R^{02})$; un grupo de fórmula: $-NHCONHR^{03}$, un grupo de fórmula: $-CON(R^e)(R^f)$; grupo carboxilo o un grupo hidroxialquilo,
 El Anillo A es (a) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente condensado con un anillo de benceno o (b) un anillo de benceno, Q es un enlace sencillo o grupo metileno,
 El Anillo B es un grupo heterocíclico alifático de 4 a 7 miembros, uniéndose dicho grupo cíclico a través de su átomo de carbono del anillo al átomo de nitrógeno adyacente, X es átomo de azufre, un grupo de fórmula: $-SO-$, un grupo de fórmula: $-SO_2-$, átomo de oxígeno o un grupo de fórmula: $-NR^k$, R^k es un grupo

alquilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquioxycarbonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo,

R^3 es (a) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre grupo hidroxilo, grupo amino, un grupo acilamino, un grupo dialquilcarbamoil-amino, un grupo alquilsulfonil-amino y un grupo dialquilsulfamoil-amino; (b) grupo ciano; (c) grupo carboxilo; (d) un grupo alquioxycarbonilo; (e) un grupo de fórmula: $-N(R^a)(R^b)$; (f) un grupo de fórmula: $-\text{CON}(R^a)(R^b)$; (g) un grupo de fórmula:



o

(h) grupo hidroxilo, R^a y R^b son los mismos o diferentes y cada uno átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo cianoalquilo; un grupo trihalógenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alquioxialquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo acilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo aminoalquilo (estando el resto amino de dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo), o tanto R^a como R^b se combinan entre sí en sus extremos junto con el adyacente átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado o insaturado que contiene opcionalmente un heteroátomo o heteroátomos, distintos del átomo de nitrógeno, seleccionados entre átomo de azufre y átomo de oxígeno,

R^4 es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo; (c) grupo ciano; (d) grupo carboxilo; (e) un grupo alquilcarbonilo; (f) un grupo alquioxycarbonilo; (g) un grupo de fórmula: $-\text{CON}(R^c)(R^d)$; (h) grupo fenilo; (i) grupo bencilo; o (j) un grupo acilamino, R^c y R^d son los mismos o diferentes y cada uno átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

uno de R^A y R^B es (a) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo, un grupo alquilo, grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino; (b) un grupo fenilo sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo trihalógenoalquilo; (c) grupo bencilo; (d) un grupo heteroarilo; o (e) un grupo cicloalquilo y el otro es (a) átomo de hidrógeno; o (b) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo, un grupo alquilo, grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino,

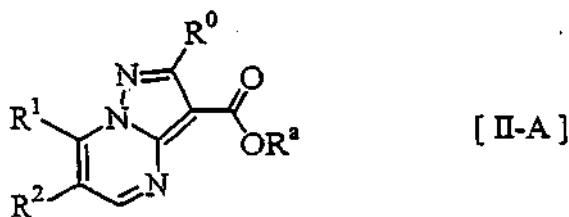
R^5 y R^6 son como sigue a continuación:

A) uno de R^5 y R^6 es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el otro es (a) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo acilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido; (b) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido; (c) un grupo de fórmula: $-N(R^8)(R^9)$; (d) un grupo arilo opcionalmente sustituido; o (e) un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, o

B) tanto R^5 como R^6 se combinan entre sí en sus extremos junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado o insaturado,

uno de R^8 y R^9 es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el otro es (a) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano y un grupo arilo; (b) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido; (c) un grupo arilo opcionalmente sustituido; (d) un grupo acilo; o (e) un grupo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido;

se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula [II-A]:



en la que R^a es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o grupo bencilo con un compuesto de amina de fórmula [III]:

HR^M

[III]

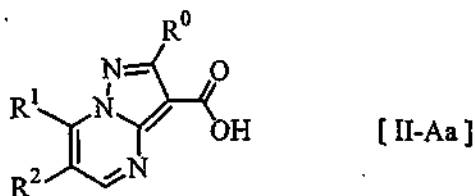
en la que R^M es el mismo tal como se ha definido anteriormente o una sal del mismo.

- 5 Cuando R^a es átomo de hidrógeno, la reacción que se ha mencionado anteriormente se puede realizar en un disolvente en presencia de un agente de condensación, y en la presencia o ausencia de un agente de activación y una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, 1,2-dicloroetano, 1-metilpirrolidinona, 1,2-dimetoxietano y similares. El agente de condensación puede ser
- 10 dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC HCl), difenilfosforil azida (DPPA), carbonildiimidazol (CDI), cianofosfonato de dietilo (DEPC), diisopropilcarbodiimida (DIPCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirolidinofosfonio (PyBOP), carbonilditriazol, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida), N-etoxi-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de bromotrispirolidinofosfonio (PyBroP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluoroborato de cloro-1,1,3,3-tetrametiluronio (ACTU) y similares. Ejemplos del agente de activación incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), hidroxifalimida (HOPht), pentafluorofenol (Pfp-OH), 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilpoliestireno (PS-HOBt) y similares. La base incluye, por ejemplo,
- 20 piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y similares.

En el proceso que se ha mencionado anteriormente, el compuesto [II-A] se puede usar en una cantidad de 0,33 a 1,5 moles, preferentemente de 0,5 a 1,2 moles por un mol del compuesto [III]. El agente de condensación se puede usar en una cantidad de 1,0 a 3,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,2 moles por un mol del compuesto [II-A] o [III]. La base se puede usar en una cantidad de 1,0 a 3,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,2 moles por un mol del compuesto [II-A] o [III]. El agente de activación se puede usar en una cantidad de 0,01 a 2,0 moles, preferentemente de 0,1 gran 1,0 moles por un mol del compuesto [II-A] o [III]. La reacción se puede realizar de 0 a 150 °C, preferentemente de 20 a 80 °C.

30 Cuando R^a en el compuesto [II-A] es átomo de hidrógeno, el compuesto [I-A] se puede preparar convirtiendo el compuesto [II-A] en un derivado reactivo correspondiente (por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido mixto) y a continuación haciendo reaccionar dicho derivado reactivo con el compuesto [III] en presencia de la base en o sin el disolvente.

35 Cuando R^a en el compuesto [II-A] es un grupo alquilo o grupo bencilo, el presente proceso A también se puede realizar convirtiendo el compuesto de éster en un compuesto del ácido carboxílico correspondiente de la siguiente fórmula [II-Aa]:

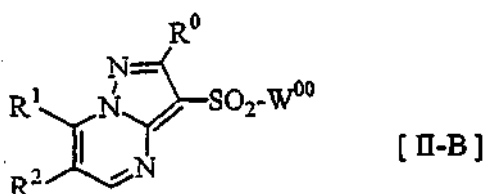


40 en la que los símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente de una manera convencional tal como hidrólisis, acidólisis con ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares o hidrogenación y a continuación haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico [II-Aa] con el compuesto [III] de la misma manera tal como se ha descrito anteriormente.

45 (Método B)

Un compuesto en el que E es un grupo de fórmula: -SO₂- se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar compuesto de haluro de sulfonilo del tipo que se muestra en la fórmula [II-B]:

50



en la que W^{00} es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente con el compuesto de amina [III]. La presente reacción se puede realizar en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares. Ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina y similares. El compuesto de amina [III] se puede usar en una cantidad de 0,5 a 5,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,5 moles por un mol del compuesto [II-B]. La base se puede usar en una cantidad de 1,0 a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,5 moles por un mol del compuesto [II-B]. La reacción se puede realizar de -10 a 100 °C, preferentemente de 0 a 40 °C.

10 (Método C)

El compuesto de la presente invención tan bien se puede preparar, por ejemplo, convirtiendo el sustituyente o sustituyentes en R^{1A} , R^{2A} y similares en el otro u otros sustituyentes deseados. Los procesos de conversión intramolecular se pueden seleccionar de acuerdo con los tipos de los sustituyentes objetivo, y se pueden realizar, por ejemplo, en siguientes métodos (a) a (h).

Método (a): Un compuesto que tiene grupo ciano (o un grupo que contiene ciano) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo (o un grupo que contiene halógeno o alquilsulfonilo) como un sustituyente con compuesto de cianuro (por ejemplo, cianuro de cinc, cianuro de cobre, cianuro de trimetilsililo, cianuro potásico y similares) en presencia o ausencia de un catalizador, una base y un aditivo. Ejemplos de la base incluyen trietilamina, N-metilpiperidina, diisopropilamina y similares. Ejemplos de dicho catalizador incluyen un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tris(dibencilideno-acetona)dipaladio, trans-diclorobis-(triciclohexilfosfina)paladio, tetraquis-(trifenilfosfina)paladio y similares, un catalizador de níquel tal como dibromobis-(trifenil-fosfina)níquel y similares. Ejemplos del aditivo incluyen un compuesto de fosfina tal como 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(díciclohexil-fosfino)bifenilo, 2-díciclohexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)bifenilo, tri-terc-butilfosfino y similares.

Método (b): Un compuesto que tiene un grupo alquilamino o un grupo cicloalquilamino (o un grupo que contiene alquilamino o cicloalquilamino) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un átomo de halógeno (o un grupo que contiene halógeno) como un sustituyente con una mono- o di-alquilamina o una cicloalquilamina en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador, un aditivo y una base. Ejemplos del catalizador pueden ser los compuestos de paladio o compuestos de cobre usados en el Método (a). Ejemplos del aditivo pueden ser los compuestos de fosfina usados en el Método (a). Ejemplos de la base incluyen acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico y similares.

Método (c): Un compuesto que tiene un grupo alquiloxi (o grupo que contiene alquiloxi) como un sustituyente se puede obtener, por ejemplo, (i) haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) como un sustituyente con un haluro de alquilo en un disolvente, o (ii) haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) como un sustituyente con un alcohol en un disolvente en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico y similares) o un agente de activación (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo y similares) y en presencia de una fosfina trisustituida o (iii) haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo alquil-sulfonilo (o un grupo que contiene alquilsulfonilo) como un sustituyente con un alcóxido de metal alcalino en un disolvente apropiado.

Método (d): Un compuesto que tiene un grupo alquilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo (o un grupo que contiene alquilsulfonilo o alquilsulfonilo) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo alquiltio (o un grupo que contiene alquiltio) como un sustituyente con un agente de oxidación tal como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado.

Método (e): Un compuesto que tiene un grupo acilamino tal como un grupo alquilcarbonilamino (o un grupo que contiene acilamino) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo amino (o un grupo que contiene amino) como un sustituyente con un compuesto de ácido carboxílico de la siguiente fórmula:

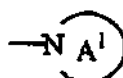


en la que R^x es el mismo tal como se ha definido anteriormente o un derivado reactivo del mismo (por ejemplo, un anhídrido de ácido correspondiente o un haluro de ácido correspondiente). La presente reacción se puede realizar en un disolvente en presencia de una base tal como trietilamina y similar o un agente de condensación tal como carbodiimida soluble en agua y en presencia o ausencia de un agente de activación tal como 1-hidroxibenzotriazol. Además, dicho grupo acilo se puede retirar, de acuerdo con el tipo de dicho grupo acilo, de una forma convencional tal como tratamiento ácido o hidrogenación catalítica.

Método (f): Un compuesto que tiene un grupo carbamoilo sustituido o sin sustituir de fórmula: $-\text{CON}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ (o un grupo que contiene carbamoilo sustituido o sin sustituir) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene grupo carboxilo o un grupo alquilocarbonilo (o un grupo que contiene carboxilo o alquilocarbonilo) como un sustituyente con un compuesto de amina de fórmula: $\text{HN}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ tal como amoníaco, una mono- o di-alquilamina y similar en un disolvente apropiado.

Método (g): Un compuesto que tiene un grupo alquilcarbamoilamino (o un grupo que contiene alquilcarbamoilamino) como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo amino (o un grupo que contiene amino) como un sustituyente con un isocianato de alquilo en un disolvente apropiado.

Método (h): Un compuesto que tiene un grupo de fórmula:



en la que el Anillo A^1 es un grupo heteromonocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros como un sustituyente se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo amino, un sustituyente con un compuesto de fórmula:



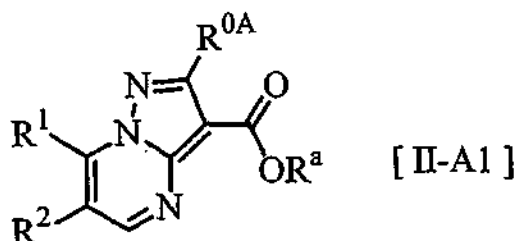
en la que X^{01} y X^{02} son un átomo de halógeno y Alk^1 es un grupo alquileo en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato potásico y en presencia o ausencia de un aditivo tal como yoduro sódico. Ejemplos de dicho grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno incluyen grupo 1-pirrolidinilo grupo, 1-piperidilo y similares.

Método (i): Un compuesto que tiene grupo carboxilo (o un grupo que contiene carboxi) como un sustituyente se puede obtener por tratamiento de un compuesto correspondiente que tiene grupo hidroximetilo (o un grupo que contiene hidroximetilo) como un sustituyente con un agente de oxidación tal como dicromato de piridinio en un disolvente apropiado.

Si fuera necesario, los compuestos de la presente invención obtenidos en los Procesos que se han mencionado anteriormente se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de una manera convencional.

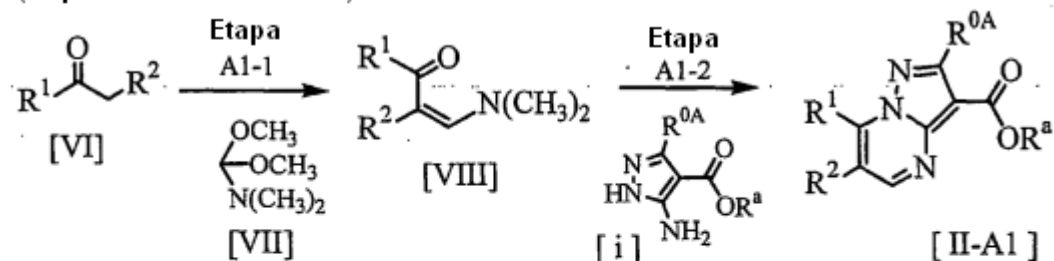
[Preparación de Compuesto intermedio]

Entre los compuestos intermedio [II-A], un compuesto de la siguiente fórmula [II-A1]:

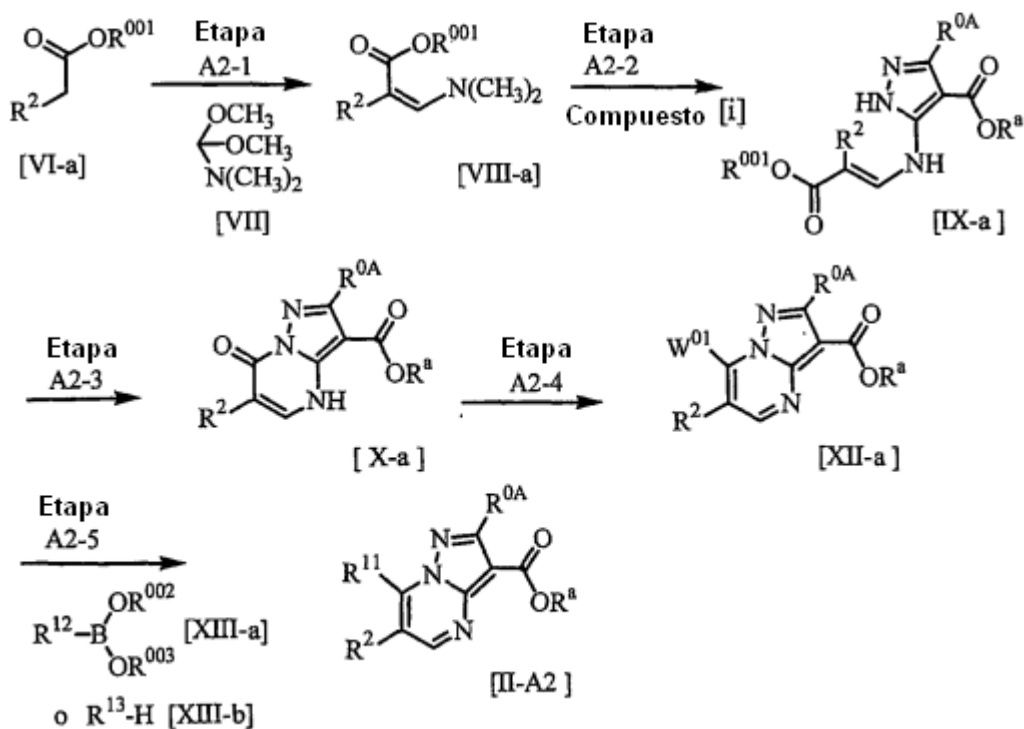


en la que los símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente se pueden preparar de una manera tal como se describe en el siguiente esquema de reacción A1 a A3.

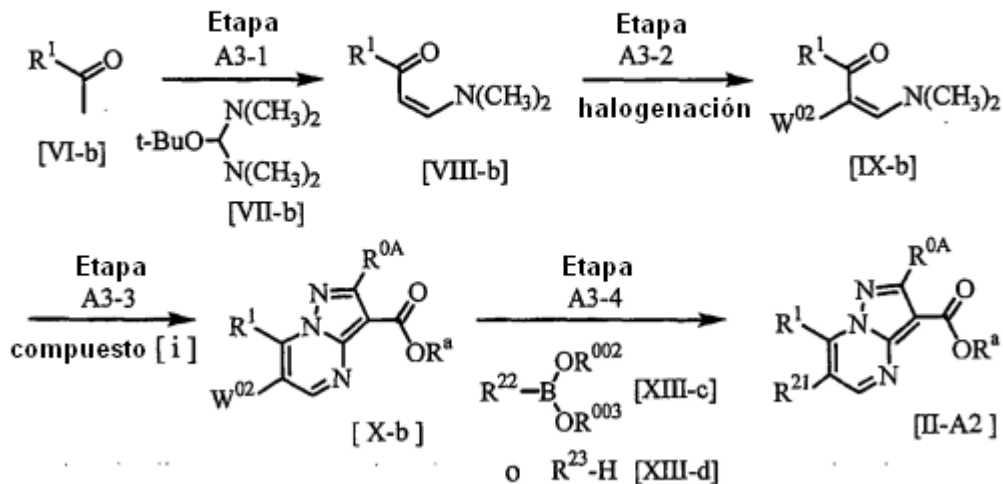
(Esquema de Reacción A1)



(Esquema de Reacción A2)



(Esquema de Reacción A3)



En el esquema de reacción A1 a A3 que se ha mencionado anteriormente, R^{001} es un grupo alquilo, R^{11} y R^{21} son cada uno un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido de un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, R^{12} y R^{22} son cada uno un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{13} y R^{23} son cada uno grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, R^{002} y R^{003} son los mismos o diferentes y cada uno átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o ambos se combinan entre sí para formar un grupo alquileo, t-Bu es grupo terc-butilo, W^{01} y W^{02} son cada uno un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente.

10 Ejemplos del grupo arilo en R^{11} , R^{12} , R^{21} o R^{22} incluyen un grupo arilo mono- o bicíclico de 6 a 10 miembros tal como grupo fenilo o un grupo naftilo. Entre ellos, es preferente el grupo fenilo.

Ejemplos del grupo heteroarilo en R^{11} , R^{12} , R^{21} o R^{22} incluyen un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno a tres heteroátomo seleccionados entre átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno. Entre ellos, es preferente un grupo furilo, un grupo tienilo o un grupo piridilo.

Ejemplos del grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno en R^{11} , R^{12} , R^{21} o R^{22} incluyen un grupo heteromonocíclico alifático de 5 a 7 miembros que tienen opcionalmente de forma adicional uno o dos heteroátomos seleccionados entre átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno. Entre ellos, es preferente un grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidilo, grupo morfolino o grupo tio-morfolino.

Cada uno del grupo arilo, grupo heteroarilo o grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno en R^{11} , R^{12} , R^{21} o R^{22} puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquiloxi opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno y un grupo alquilsulfonilo.

El grupo alquileo formado por combinación de R^{002} con R^{003} puede ser un grupo alquileo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada tal como grupo etileno, grupo trimetileno o grupo 1,1,2,2-tetrametiletieno. Ejemplo del sustituyente de dicho grupo alquileo incluye un grupo alquilo tal como grupo metilo.

Cada reacción que se describe en el esquema A1 a A3 que se ha mencionado anteriormente se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con la manera que se ilustra a continuación.

Etapa A1-1:

La reacción del compuesto [VI] con el compuesto [VII] se puede realizar en un disolvente apropiado con calentamiento. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno y similares. El compuesto [VII] se puede usar en una cantidad de 1,0 a 10 moles, preferentemente de 1,0 a 3,0 moles por un mol del compuesto [VI]. La reacción se puede realizar de 50 a 200 °C, preferentemente de 80 a 150 °C.

Etapa A1-2:

La reacción del compuesto [VIII] con el compuesto [i] se puede realizar en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de una base. Ejemplos de la base incluyen piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, dietilamina y similares. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares. El compuesto [i] se puede usar en una cantidad de 0,5 a 2,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,2 moles por un mol del compuesto [VIII]. La base se puede usar en una cantidad de 0,01 a 2,0 moles, preferentemente de 0,1 a 1,0 moles por un mol del compuesto [VIII]. La reacción se puede realizar de 50 a 150 °C, preferentemente de 70 a 100 °C.

Además, la presente reacción se puede realizar en un disolvente en presencia o ausencia de un ácido. Ejemplos del ácido incluyen ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido acético y similares. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares. El compuesto [i] se puede usar en una cantidad de 0,5 a 2,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,2 moles por un mol del compuesto [VIII]. El ácido se puede usar en una cantidad de 0,1 a 3,0 moles, preferentemente de 0,3 a 1,0 moles por un mol del compuesto [VIII]. La reacción se puede realizar de 0 a 150 °C, preferentemente de 60 a 100 °C.

Etapa A2-1:

La reacción del compuesto [VI-a] con el compuesto [VII] se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en la Etapa A1-1.

Etapa A2-2:

La reacción del compuesto [VIII-a] con el compuesto [i] se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en la Etapa A1-2. Además, el compuesto [X-a] se pretende sin realizar la siguiente etapa A2-3, cuando la presente reacción se realiza en presencia de ácido acético.

5 Etapa A2-3:

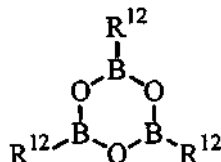
La ciclación intramolecular del compuesto [IX-a] se puede realizar en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como etanol, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos de la base incluyen
10 carbonato sódico, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina y similares. La base se puede usar en una cantidad de 0,1 a 10,0 moles, preferentemente de 1,2 a 3,0 moles por un mol del compuesto [IX-a]. La reacción se puede realizar de 30 a 150 °C, preferentemente de 60 a 100 °C.

15 Etapa A2-4:

La conversión del compuesto [X-a] en el compuesto [XII-a] se puede realizar en un disolvente en presencia de un agente de halogenación y en presencia o ausencia de una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de halogenación incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo,
20 pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo y similares. Ejemplos de la base incluyen N,N-dimetilanilina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares. El agente de halogenación se puede usar en una cantidad de 1,1 a 5,0 moles, preferentemente de 1,2 a 1,5 moles por un mol del compuesto [X-a]. La base se puede usar en una cantidad de 1,2 a 10,0 moles, preferentemente de 1,5 a 2,0 moles por un mol del compuesto [X-a]. La reacción se puede realizar de 50 a 200 °C, preferentemente de 80 a 150 °C.

25 Etapa A2-5:

(1) La reacción del compuesto [XII-a] con el compuesto de ácido borónico [XIII-a] se puede realizar en un disolvente en presencia de un catalizador y una base. Ejemplos del compuesto de ácido borónico [XIII-a]
30 incluyen un compuesto en el que R^{002} y R^{003} son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo y similar, o tanto R^{002} , R^{003} se combinan entre sí para formar un grupo alquileo tal como grupo etileno, grupo propileno, grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno y similares. Entre ellos, un ejemplo preferente incluye un compuesto [XIII-a] en el que R^{002} y R^{003} son cada uno átomo de hidrógeno o un compuesto de boroxina correspondiente de la siguiente fórmula:



en la que los símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como dioxano, tolueno, dimetoxietano, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, agua y similares. Ejemplos del catalizador incluyen un catalizador de paladio tal como tetraquis (trifenil-fosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II), dicloruro de bis(tri-
40 toliilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), un catalizador de níquel tal como dicloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II) o dicloruro de bis(trifenilfosfina) níquel (II) y similares. Ejemplos de la base incluyen fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, fluoruro potásico, trietilamina, cloruro de litio y similares. El compuesto [XIII-a] se puede usar en una cantidad de 1,0 a 5,0 moles, preferentemente de 1,1 a 2,0 moles por un mol del compuesto [XII-a]. El catalizador se puede usar en una cantidad de 0,001 a 0,5 moles, preferentemente de 0,01 a 0,05 moles por un mol del compuesto [XII-a]. La base se puede usar en una cantidad de 1,0 a 10,0 moles, preferentemente de 2,0 a 5,0 moles por un mol del compuesto [XII-a]. La reacción se puede realizar de 20 a 150 °C, preferentemente de 60 a 120 °C.

(2) La reacción del compuesto [XII-a] con el compuesto heterocíclico contiene nitrógeno [XIII-b] se puede realizar en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como N,N-dimetilformamida, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano y similares. Ejemplos de la base incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, fluoruro potásico, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina y similares. El compuesto [XIII-b] se puede usar en una cantidad de 0,8 a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,5 moles por un mol del compuesto [XII-a]. La base se puede usar en una cantidad de 1,0 a 10,0 moles, preferentemente de 2,0 a 5,0 moles por un mol del compuesto [XII-a]. La reacción se puede realizar de 80 a
60

200 °C, preferentemente de 120 a 180 °C.

Etapa A3-1:

La reacción del compuesto [VI-b] con el compuesto [VII-b] se puede realizar en un disolvente sin ningún disolvente. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como dimetilformamida, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y similares. El compuesto [VII-b] se puede usar en una cantidad de 0,5 a 5,0 moles, preferentemente de 0,9 a 1,5 moles por un mol del compuesto [VI-b]. La reacción se puede realizar de 0 a 150 °C, preferentemente de 50 a 80 °C.

Etapa A3-2:

La halogenación del compuesto [VIII-b] se puede realizar en un disolvente en presencia de un agente de halogenación y en presencia o ausencia de una base. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, ácido acético, tetrahidrofurano y similares. Ejemplos del agente de halogenación incluyen bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y similares. Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, carbonato sódico y similares. El agente de halogenación se puede usar en una cantidad de 0,5 a 10,0 moles, preferentemente de 1,0 a 3,0 moles por un mol del compuesto [VIII-b]. La reacción se puede realizar de -40 a 100 °C, preferentemente de -5 a 20 °C.

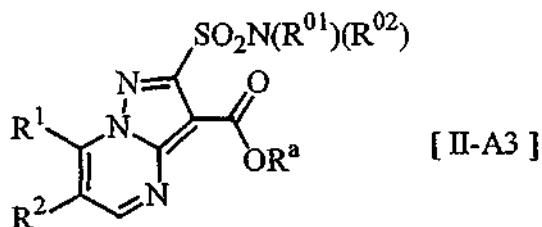
Etapa A3-3:

La reacción del compuesto [IX-b] con el compuesto [i] se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en la Etapa A1-2.

Etapa A3-4:

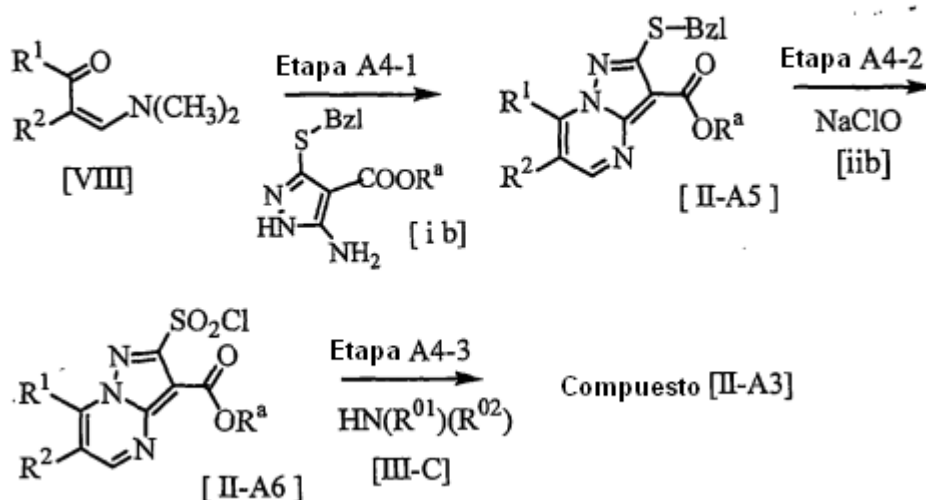
La reacción del compuesto [X-b] con el compuesto de ácido borónico [XIII-c] o el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno [XIII-d] se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en la Etapa A2-5 (1) o (2), respectivamente.

(ii) Entre los compuestos intermedio [II-A], un compuesto de la siguiente fórmula [II-A3]:



en la que los símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción A4.

(Esquema de Reacción A4)



En el esquema de reacción anterior, Bzl es grupo bencilo y los otros símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente.

Cada reacción que se ha descrito en el esquema A4 mencionado anteriormente se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con la manera tal como se ilustra a continuación.

Etapa A4-1:

La presente reacción se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en la Etapa A1-2.

Etapa A4-2:

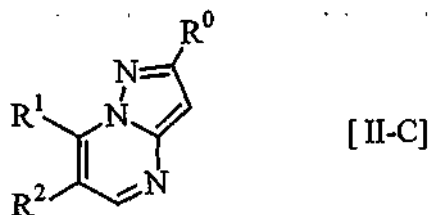
La reacción del compuesto [II-A5] con clorito sódico se puede realizar en un disolvente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no interrumpa la reacción, tal como cloruro de metileno, cloroformo y similares. El clorito sódico se puede usar en una cantidad de 0,5 a 10,0 moles, preferentemente de 1,0 a 3,0 moles por un mol del compuesto [II-A5]. La reacción se puede realizar de -40 a 100 °C, preferentemente de -5 a 20 °C.

Etapa A4-3:

La reacción del compuesto [II-A6] con el compuesto [III-C] se puede realizar de la misma manera tal como se ha descrito en Método B.

(iii) Entre los compuestos intermedio [II-A], un compuesto en el que R^0 es un grupo hidroxialquilo se puede preparar, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto correspondiente en el que R^0 es un grupo alquilo con un agente de bromación tal como N-bromosuccinimida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, y a continuación haciendo reaccionar el producto obtenido de este modo con un compuesto de acetato tal como acetato potásico en un disolvente tal como dimetilformamida, a continuación tratando el producto de reacción con una base (por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido sódico) en un disolvente tal como una mezcla de etanol y tetrahidrofurano.

(iv) El compuesto intermedio [II-B] que se ha mencionado anteriormente se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula [II-C]:



en la que los símbolos son los mismos tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de

halogenosulfonato de fórmula [XIV]:



5 en la que Hal es un átomo de halógeno en un disolvente tal como cloroformo y a continuación tratando el producto de reacción con un agente de halogenación (por ejemplo, haluro de tionilo tal como cloruro de tionilo).

10 A través de la presente descripción y reivindicaciones, el "átomo de halógeno" se refiere a átomo de flúor, cloro, yodo o bromo. El "grupo alquilo" se refiere a la un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 to 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. El "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 7 átomos de carbono. El "grupo alquileno" se refiere a un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se ilustran con más detalle mediante los siguientes ejemplos, pero no se deberían interpretar como limitados a los mismos.

20 Ejemplo A1

A una solución de 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo-[1,5-a]pirimidina (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(4); 58 mg) y clorhidrato de 1-cianociclohexilamina (25 mg) en cloroformo (amileno que contiene 1,0 ml) se añadieron una solución de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en cloroformo 0,5 M (amileno que contiene 0,45 ml), una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida 0,5 M en N,N-dimetilformamida (0,45 ml) y trietilamina (63 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), agua (2 ml) y cloroformo (4 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 ml). La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 ml) y salmuera (3 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó con cromatografía de líquidos - espectrometría de masas (LCMS, columna; XTerra MS C18, disolvente; carbonato de amonio 10 mM/metanol = 40/60 la 10/90) y se liofilizó para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (15,6 mg; rendimiento: 21 %) en forma de un polvo.
MS(ESI)m/z; 490 [M+H]⁺

Ejemplo A2

40 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A1 (70 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se añadieron ácido metanosulfónico (84 µl) y unas gotas de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 35 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió sucesivamente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro de metileno. Después de agitar, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) para dar 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (18 mg; rendimiento: 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
MS(APCI)m/z; 508/510 [M+H]⁺

Ejemplo A3

50 (1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(4) (77 mg) y clorhidrato de 4-amino-4-cianotetrahidrotiopirano (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A3-(1); 34 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (50,8 mg; rendimiento: 50 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 508/510 [M+H]⁺
55 (2) El compuesto obtenido en la etapa (1) anterior (47 mg) se disolvió en cloruro de metileno/ácido metanosulfónico (1 ml/18 µl), y a éste se añadió ácido m-cloroperbenzoico (75 %, 53 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de agitar, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 98/2 a 95/5) para dar 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (18 mg; rendimiento: 35 %) en forma de un sólido.
MS(APCI)m/z; 558/560 [M+H]⁺
60
65

Ejemplo A4

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-(4) (300 mg) y clorhidrato de 1-metoxycarbonilciclohexilamina (181 mg) en diclorometano (4 ml) se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (179 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (224 mg) y trietilamina (328 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (gel de sílice NH de Chromatorex, Fuji Siliciun Chem., disolvente; hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metoxycarbonilciclohexil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (380 mg; rendimiento: 93 %).

MS(APCI)m/z; 523/525 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) en etanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (0,38 ml) y salmuera y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 99/1 a 92/8) para dar 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (180 mg; rendimiento: 92 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 509/511 [M+H]⁺

Ejemplo A5

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A4 (50 mg) y clorhidrato de metilamina (8 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29 mg) y trietilamina (21 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) y se tituló para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N-metilcarbamoil)ciclohexil]-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (25 mg; rendimiento: 61 %). MS(APCI)m/z; 522/524 [M+H]⁺

Ejemplo A6

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A6 (2-amino-6-(2-cloro-fenil)-3-etoxycarbonil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, 3,0 g) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(4) para dar 2-amino-3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un polvo.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) y 1-(2-piridil)etilamina (73 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 2-amino-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (112 mg, rendimiento: 45 %) en forma de un polvo.

(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (59 mg), cloruro de acetilo (156 µl), trietilamina (304 µl) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a 0 °C. Después de agitar, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (gel de sílice de NH de Chromatorex, disolvente; hexano/ acetato de etilo = 50/50 a 30/70) para dar 2-acetilamino-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (50,8 mg; rendimiento: 80 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. MS(APCI)m/z; 579/581 [M+H]⁺

Ejemplo A7

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A6 (2,1 g) en agua/acetonitrilo (21 ml/84 ml) se añadieron 1,4-diclorobutano (2,9 g), carbonato potásico (3,2 g) y yoduro sódico (2,7 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua. Después de agitar, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 85/15 a 70/30) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxycarbonil-7-(4-trifluorometil-fenil)-2-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,61 g; rendimiento: 26 %) en forma de un aceite de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 515/517 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (610 mg) se trató de la misma manera tal como se ha

descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(4) para dar 3-carboxi-6-(2-cloro-fenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (449 mg), y a continuación el compuesto (70 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-(2-piridil)etil)carbamoil]-2-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (15,2 mg).
 MS(APCI)m/z; 591/593 [M+H]⁺

Ejemplo A8

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A11 (3-carboxi-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 39 mg) y 4-amino-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-carboxilato de metilo (20 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-clorofenil)-3-[N-(4-metoxycarbonil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (45 mg, rendimiento: 79 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. MS(APCI)m/z; 591/593 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (352 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(2) para dar 3-[N-(4-carboxi-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (301 mg, rendimiento: 88 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. MS(APCI)m/z; 577/579 [M+H]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (70 mg) y cloruro de amonio (32 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-7-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(2-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (40 mg, rendimiento: 57 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. MS(APCI)m/z; 576/578 [M+H]⁺

Ejemplos A9 a A15

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1 (Nº 1)

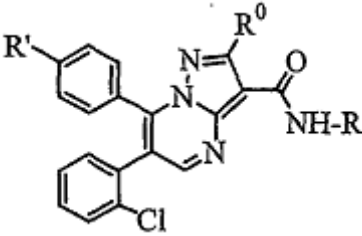
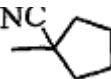
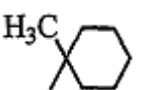
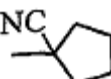
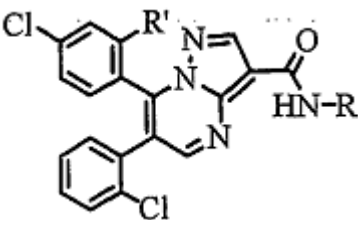
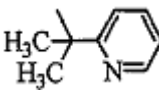
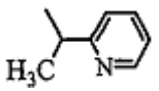
				
Ej. N°.	R'	R''	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A9	Cl	H		sólido MS(ESI): 476 [M+H] ⁺
A10	Cl	H		sólido MS(ESI): 479 [M+H] ⁺
A11	Cl	H		sólido MS(ESI): 437 [M+H] ⁺
A12	CF ₃	CH ₃		polvo MS(APCI): 524/526 [M+H] ⁺
A13	CF ₃	CH ₃		polvo MS(APCI): 538/540 [M+H] ⁺

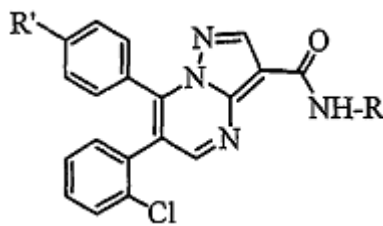
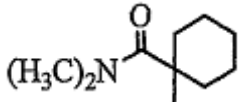
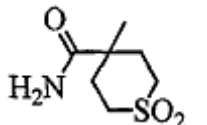
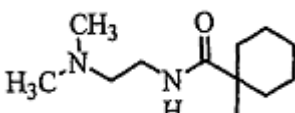
Tabla 1 (Nº 2)

			
Ej. N°s.	R'	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A14	H		polvo MS(APCI): 502/504 [M+H] ⁺
A15	F		polvo MS(APCI): 506/508 [M+H] ⁺

Ejemplos A16 a A18

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

			
Ej. N°s.	R'	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A16	Cl		polvo MS (APCI): 491/493 [M+H] ⁺
A17	CF ₃		polvo MS(APCI): 592/594 [M+H] ⁺
A18	Cl		polvo MS(APCI): 579/581 [M+H] ⁺

10 Ejemplos A19 a A30

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3 (Nº 1)

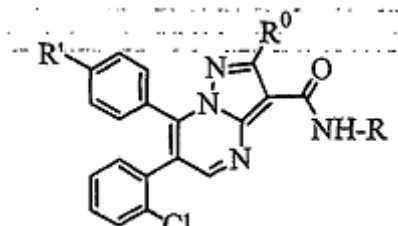
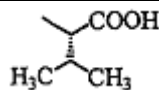
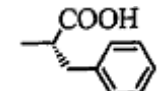
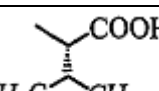
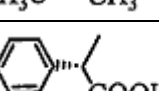
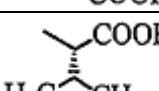
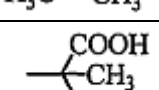
				
Ej. Nº.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A19	Cl	H		polvo MS(APCI): 483/485 [M+H] ⁺
A20	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺
A21	CF ₃	H		polvo MS (APCI): 517/519 [M+H] ⁺
A22	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺
A23	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 497/499 [M+H] ⁺
A24	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 483/485 [M+H] ⁺

Tabla 3 (Nº 2)

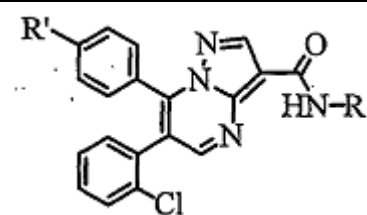
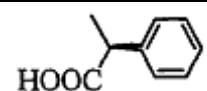
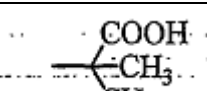
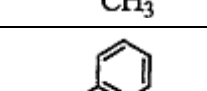
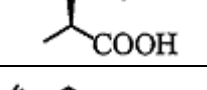
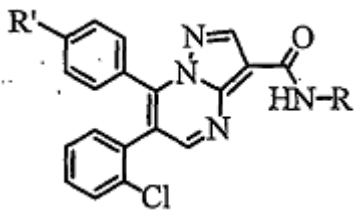
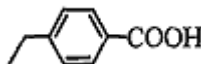
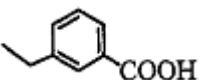
			
Ej. Nº.	R'	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A25	Cl		polvo MS(APCI): 517/519 [M+H] ⁺
A26	CF ₃		polvo MS(APCI): 503/505 [M+H] ⁺
A27	Cl		polvo MS(APCI): 531/533 [M+H] ⁺
A28	CF ₃		polvo MS(APCI): 543/545 [M+H] ⁺

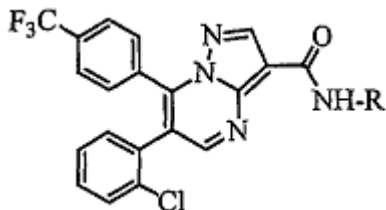
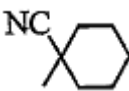
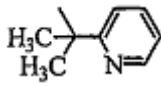
Tabla 3 (Nº 2)

			
Ej. Nºs.	R'	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A29	CF ₃		polvo MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺
A30	CF ₃		polvo MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺

Ejemplos A31 a A32

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

		
Ej. Nºs.	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A31		polvo MS(APCI): 524/526 [M+H] ⁺
A32		polvo MS(APCI): 536/538 [M+H] ⁺

Ejemplo A34

- 10 (1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A6 para dar 2-amino-6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-fenil)-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un polvo de color amarillo.
MS(APCI)m/z; 427/429 [M+H]⁺
- 15 (2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (2,64 g) en tetrahydrofurano (50 ml) se añadieron trietilamina (5,17 ml) y cloruro de metanosulfonilo (2,83 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a éste se añadió agua a 0 °C. Después de agitar, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (gel de sílice NH de Chromatorex, disolvente; cloroformo) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-[bis(metilsulfonil)-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,91 g, rendimiento: 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
MS(APCI)m/z; 583/585 [M+H]⁺
- 20 (3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (2,91 g) en tetrahydrofurano (60 ml) se añadieron trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (3,15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se agitó. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío, y el
- 25

producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-(metilsulfonil-amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,20 g, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS(APCI)m/z; 505/507 [M+H]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (0,8 g) en etanol/tetrahidrofurano (10 ml/20 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (4,8 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,86 g) como un producto en bruto.

MS(APCI)m/z; 477/479 [M+H]⁺

(5) El compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (70 mg) and 1-(2-piridil)-etilamina (23 mg) se trataron de la misma manera tal como se describe en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonilamino)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (27 mg, rendimiento: 32 %) en forma de un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 581/583 [M+H]⁺

Ejemplo A35

(1) Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo A34-(3) (1,0 g), etóxido sódico (1,35 g) y etanol (40 ml) se agitó a 80 °C durante 10 minutos. A esto se añadió yoduro de metilo (2,5 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (gel de sílice NH de Chromatorex, disolvente; hexano/acetato de etilo = 75/25 a 40/60) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-[N-metil-N-(metil-sulfonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,06 g, rendimiento: 100 %) en forma de un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 519/521 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,06 g) en etanol/tetrahidrofurano (15 ml/15 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (4,1 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, se concentró al vacío y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,75 g, rendimiento: 75 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

MS(APCI)m/z; 491/493 [M+H]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (60 mg) y 1-(2-piridil)-etilamina (19 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (57 mg, rendimiento: 79 %) en forma de un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 595/597 [M+H]⁺

Ejemplos A36 a A38

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

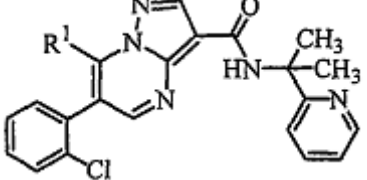
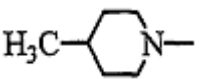
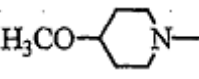
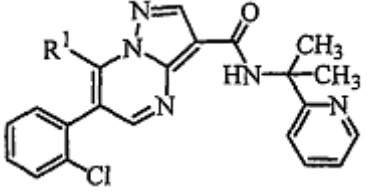
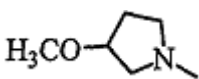
		
Ej. N ^{os} .	R ¹	Propiedades físicoquímicas, etc.
A36		polvo MS(APCI): 489/491 [M+H] ⁺
A37		polvo MS(APCI): 505/507 [M+H] ⁺

Tabla 5

		
Ej. N ^{os} .	R ¹	Propiedades físicoquímicas, etc.
A38		polvo MS(APCI): 491/493 [M+H] ⁺

Ejemplo A39

- 5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A9 (159 mg) y piridina (83 µl) en cloroformo (5 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A17 (200 mg) en cloroformo (2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 a 65/35) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metoxi-carbonilciclohexil)-sulfamoil]-2-metilpirazolo [1,5-a]pirimidina (205 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un polvo.
- 10 MS(APCI)m/z; 607/609 [M+H]⁺

Ejemplo A40

- 15 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A39 (190 mg) en metanol (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,39 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (400 µl), y la mezcla se diluyó con agua. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 3-[N-(1-carboxiciclohexil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, rendimiento: 81 %) en forma de un polvo.
- 20 MS(APCI)m/z; 593/595 [M+H]⁺

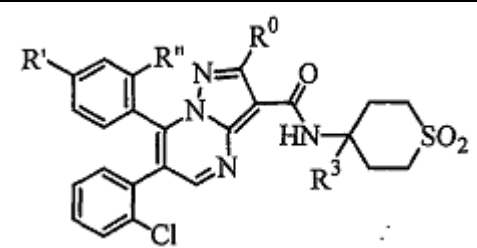
Ejemplo A41

- 25 (1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A10 (200 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia B15 (63 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometil-fenil)-3-[N-(4-metil-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (153 mg, rendimiento: 48 %) en forma de un polvo.
- 30 MS(APCI)m/z; 531/533 [M+H]⁺
- (2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (95 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (75 %, 123 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 a 60/40) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo [1,5-a]pirimidina (68 mg, rendimiento: 68 %) en forma de un polvo.
- 35 MS(APCI)m/z; 563/565 [M+H]⁺

Ejemplos A42 a A49

- 40 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A41 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

					
Ej. N ^o .	R'	R''	R ^u	R ^s	Propiedades físicoquímicas, etc.
A42	Cl	H	CH ₃	CH ₃	polvo MS(APCI): 543/545 [M+H] ⁺
A43	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	polvo MS(APCI): 577/579 [M+H] ⁺
A44	Cl	F	CF ₃	CH ₃	polvo MS(APCI): 615/617 [M+H] ⁺
A45	Cl	H	CF ₃	CH ₃	polvo MS(APCI): 597/599 [M+H] ⁺
A46	Cl	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	polvo MS(APCI): 573/575 [M+H] ⁺
A47	CF ₃	F	H	CH ₃	polvo MS(APCI): 581/583 [M+H] ⁺
A48	Cl	F	CH ₃	CH ₃	polvo MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺
A49	CF ₃	H	H	COOCH ₃	polvo MS(APCI): 607/609 [M+H] ⁺

Ejemplos A50 a A64

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7 (N^o 1)

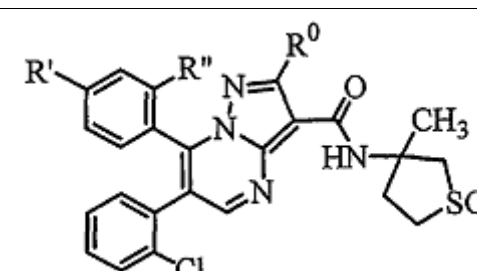
				
Ej. N ^o .	R'	R''	R ^u	Propiedades físicoquímicas, etc.
A50	CHF ₂	F	H	polvo MS(ESI): 549 [M+H] ⁺

Tabla 7 (Nº 1)

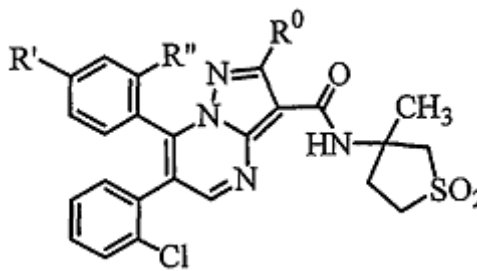
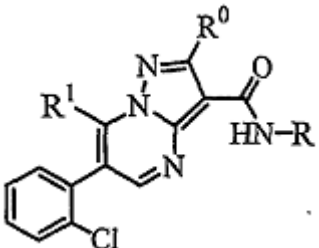
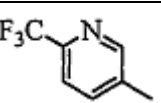
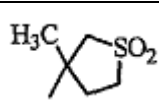
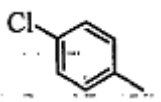
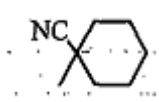
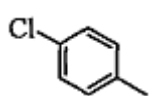
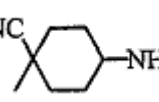
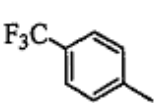
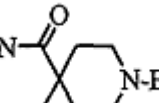
				
Ej. Nºs.	R'	R''	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A51	Cl	H	CH ₃	polvo MS(ESI): 529 [M+H] ⁺
A52	CF ₃	H	H	polvo MS(ESI): 549 [M+H] ⁺
A53	CF ₃	H	CH ₃	polvo MS(ESI): 563 [M+H] ⁺
A54	CF ₃	H	CHF ₂	polvo MS(ESI): 599 [M+H] ⁺
A55	-N(CH ₃) ₂	H	H	polvo MS(ESI): 524 [M+H] ⁺
A56	Cl	H	CF ₃	polvo MS(ESI): 583 [M+H] ⁺
A57	CF ₃	F	H	polvo MS(ESI): 567 [M+H] ⁺
A58	H	H	CH ₃	polvo MS(ESI): 495 [M+H] ⁺
A59	Cl	H	-OC ₂ H ₅	polvo MS(ESI): 559 [M+H] ⁺
A60	CF ₃	H	-NH ₂	polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺

Tabla 7 (Nº 2)

 Z: grupo benciloxycarbonilo, Boc: grupo terc-butoxicarbonilo				
Ej. N ^{os} .	R ¹	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A61		CH ₃		polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A62		CH ₃		polvo MS(APCI): 504/506 [M+H] ⁺
A63		CH ₃		polvo MS (APCI): 653/655 [M+H] ⁺
A64		H		polvo MS(APCI): 643/645 [M+H] ⁺

Ejemplo A65

- 5 (1) A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxílico (2,29 g) en metanol (10 ml) se añadió gota a gota solución de trimetilsilildiazometano 2 M en hexano (11,9 ml) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se añadió hexano. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo - de 9/1 a 7/3). El producto y los cristales obtenidos anteriormente se combinaron para dar 1-(terc-butoxicarbonilamino)-ciclopentano-carboxilato de metilo (2,49 g).
- 10 MS(ESI)m/z; 244 [M+H]⁺
- (2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (2,49 g) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió gota a gota solución de bromuro de metil magnesio 3 M en éter dietílico (13,3 ml) enfriando con hielo y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/etil-acetato = 8/1) para dar una mezcla de [1-(1-hidroxi-1-metil-etil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo y 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentano-carboxilato de metilo (0,57 g) en forma de un polvo.
- 15 (3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (0,56 g) en cloroformo (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (1,0 ml). A esto se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,6 ml), y la mezcla se agitó durante 1 minuto. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en etanol. La solución se concentró, y al residuo se añadió etanol/éter dietílico. La mezcla se agitó durante una noche y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar una mezcla de clorhidrato de 1-(1-hidroxi-1-metiletil)-ciclopentilamina y clorhidrato de 1-aminociclopentanocarboxilato de metilo (376 mg) en forma de un polvo.
- 20 (4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (56 mg) y 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (100 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(1) y el producto de reacción se disolvió en etanol (2 ml). A esto se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50 - cloroformo/metanol = 90/10) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(1-hidroxi-1-metiletil) ciclopentil]
- 30

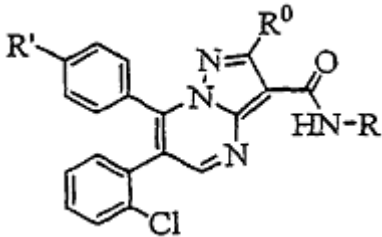
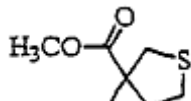
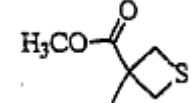
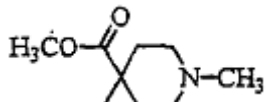
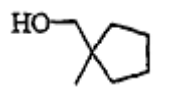
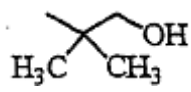
carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (65 mg, rendimiento: 49 %; compuesto a) en forma de un polvo y 3-[N-(1-carboxiciclopentil)-carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (24 mg, rendimiento: 19 %, compuesto b) en forma de un polvo.

- 5 Compuesto a: MS(APCI)m/z; 509/511 [M+H]⁺
Compuesto b: MS(APCI)m/z; 495/497 [M+H]⁺

Ejemplos A66 a A71

- 10 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(1) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 8.

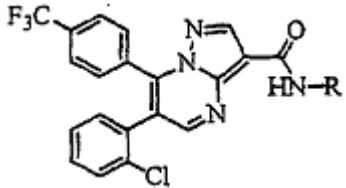
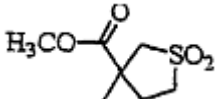
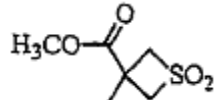
Tabla 8

				
Ej. N ^{os} .	R'	R ^u	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A66	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺
A67	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 547/549 [M+H] ⁺
A68	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 572/574 [M+H] ⁺
A69	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 495/497 [M+H] ⁺
A70	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 469/471 [M+H] ⁺
A71	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 547/549 [M+H] ⁺

Ejemplos A73 a A74

- 15 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A41-(2) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 9.

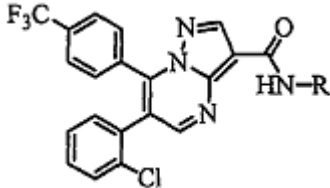
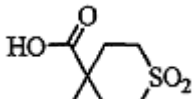
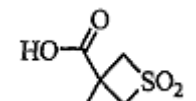
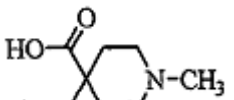
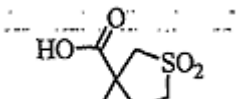
Tabla 9

		
Ej. N ^{os} .	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A73		polvo MS (APCI) : 593/595 [M+H] ⁺
A74		polvo MS (APCI) : 579/581 [M+H] ⁺

Ejemplos A75 a A78

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(2) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 10.

Tabla 10

		
Ej. N ^{os} .	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A75		polvo MS(APCI): 593/595 [M+H] ⁺
A76		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺
A77		polvo de clorhidrato MS(APCI): 558/560 [M+H] ⁺
A78		polvo MS(ESI): 577/579 [M-H] ⁻

Ejemplos A79 a A106

10

- Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(1) a (2) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 11.

Tabla 11 (Nº 1)

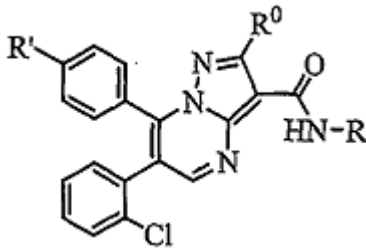
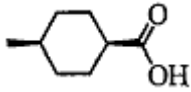
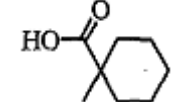
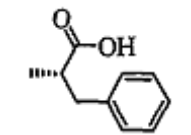
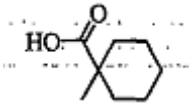
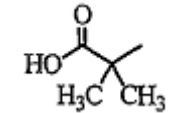
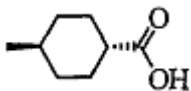
				
Ej. N°s.	R'	R ^u	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A79	Cl	H		polvo MS(APCI): 509/511 [M+H] ⁺
A80	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 543/545 [M+H] ⁺
A81	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 545/547 [M+H] ⁺
A82	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺
A83	Cl	H		polvo MS(APCI): 469/471 [M+H] ⁺
A84	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺

Tabla 11 (Nº 2)

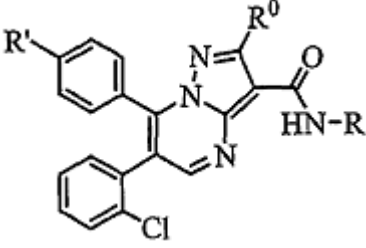
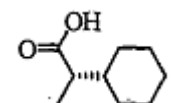
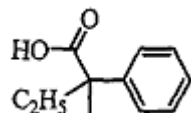
				
Ej. N°s.	R'	R ^u	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A85	Cl	H		polvo MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺
A86	Cl	H		polvo MS(APCI): 545/547 [M+H] ⁺

Tabla 11 (N° 2)

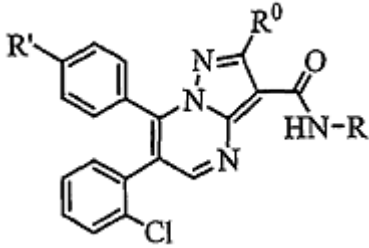
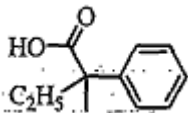
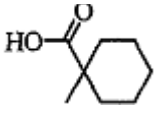
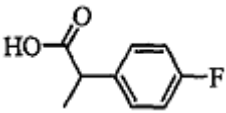
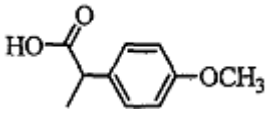
				
Ej. N°.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A87	CF ₃	H		polvo MS(APCI): 579/581 [M+H] ⁺
A88	Cl	C ₂ H ₅		polvo MS(APCI): 537/539 [M+H] ⁺
A89	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 549/551 [M+H] ⁺
A90	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺

Tabla 11 (N° 3)

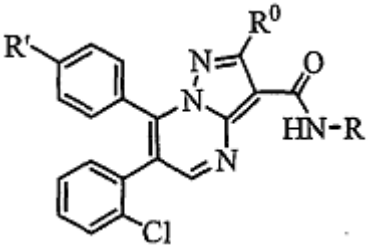
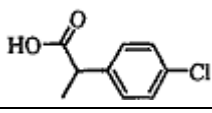
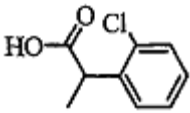
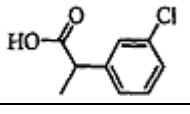
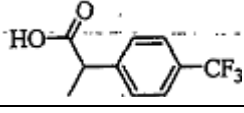
				
Ej. N°.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A91	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺
A92	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺
A93	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺
A94	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI): 599/601 [M+H] ⁺

Tabla 11 (N° 3)

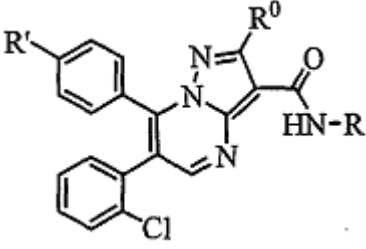
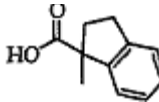
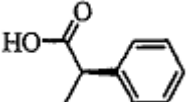
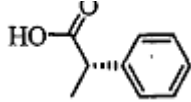
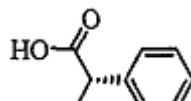
				
Ej. N°s.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A95	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI):557/559 [M+H] ⁺
A96	Cl	H		polvo MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
A97	Cl	CH ₃		polvo MS(APCI):531/533 [M+H] ⁺
A98	CF ₃	CH ₃		polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺

Tabla 11 (N° 4)

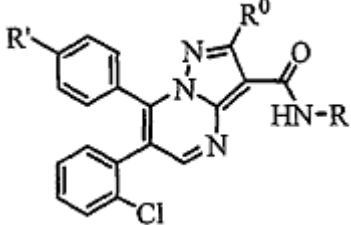
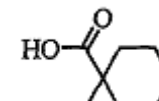
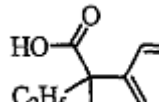
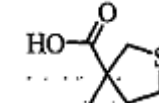
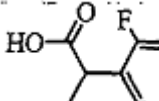
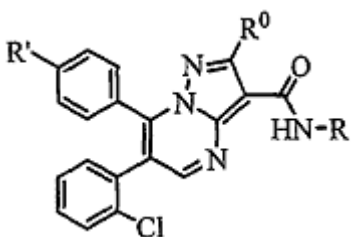
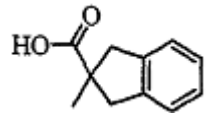
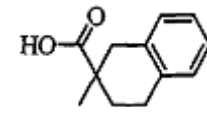
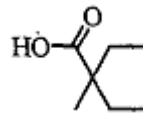
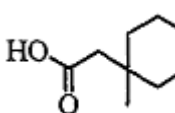
				
Ej. N°s.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas 1, etc.
A99	Cl	H ₃ CO—		polvo MS (APCI) : 553/555 [M+H] ⁺
A100	Cl	CH ₃		polvo MS (APCI) : 559/561 [M+H] ⁺
A101	CF ₃	H		polvo MS (APCI) : 547/549 [M+H] ⁺
A102	Cl	CH ₃		polvo MS (APCI) : 549/551 [M+H] ⁺

Tabla 11 (Nº 4)

				
Ej. N°s.	R'	R ⁰	R	Propiedades físicoquímicas 1, etc.
A103	Cl	CH ₃		polvo MS (APCI) : 557/559 [M+H] ⁺
A104	Cl	H		polvo MS (APCI) : 571/573 [M+H] ⁺
A105	CF ₃	CH ₃		polvo MS (APCI) : 557/559 [M+H] ⁺
A106	Cl	CH ₃		polvo MS (APCI) : 537/539 [M+H] ⁺

Ejemplo A107

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A64 (805 mg) en dioxano (10 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter diisopropílico y los precipitados se recogieron por filtración para dar clorhidrato de 4-carbamoi-4-[6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido]piperidina (784 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 543/545 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (50 mg) en dimetilformamida (1 ml) se añadieron carbonato potásico (30 mg) e yoduro de isopropilo (13 µl) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 99/1 a 87/13) para dar 4-carbamoi-4-[6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido]-1-isopropilpiperidina (27 mg, rendimiento: 55 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 585/587 [M+H]⁺

Ejemplo A108

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A107-(1) (45 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se añadieron trietilamina (32,5 µl) y cloruro de metanosulfonilo (7,8 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 30/70 a 0/100) para dar 4-carbamoi-4-[6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido]-1-metilsulfonilpiperidina (36 mg, rendimiento: 75 %) en forma de un polvo.

MS (APCI)m/z; 621/623 [M+H]⁺

Ejemplos A109 a A121

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 12.

Tabla 12 (Nº 1)

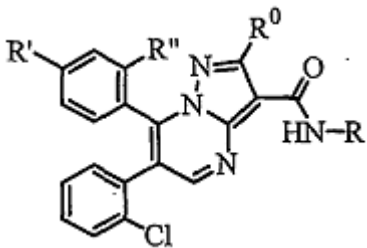
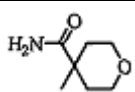
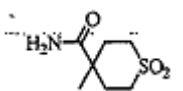
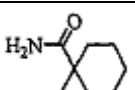
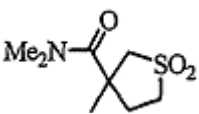
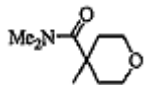
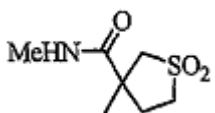
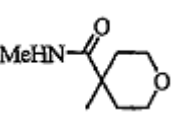
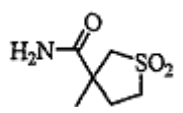
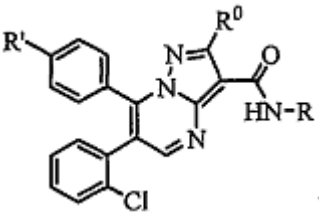
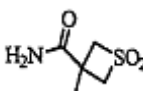
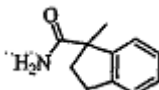
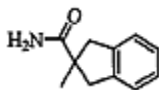
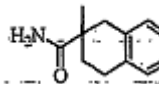
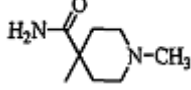
 Me: grupo metilo, Et: grupo etilo					
Ej. Nº.	R'	R''	R ⁰	R	Propiedades fisicoquímicas, etc.
A109	CF ₃	H	H		polvo MS(APCI): 544/546 [M+H] ⁺
A110	Cl	F	H		polvo MS(APCI): 576/578 [M+H] ⁺
A111	Cl	H	Et		polvo MS(APCI): 536/538 [M+H] ⁺
A112	CF ₃	H	H		polvo MS(ESI): 606 [M+H] ⁺
A113	CF ₃	H	H		polvo MS(ESI): 572 [M+H] ⁺
A114	CF ₃	H	H		polvo MS(ESI): 592 [M+H] ⁺
A115	CF ₃	H	H		polvo MS(ESI): 558 [M+H] ⁺
A116	CF ₃	H	H		polvo MS(ESI): 578 [M+H] ⁺

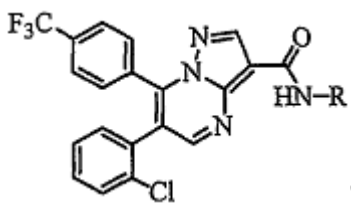
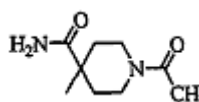
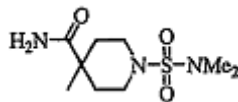
Tabla 12 (N° 2)

 Me: grupo metilo				
Ej. N°s.	R'	R ^u	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A117	CF ₃	H		polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A118	Cl	CH ₃		polvo MS(ESI): 556 [M+H] ⁺
A119	Cl	CH ₃		polvo MS(ESI): 556 [M+H] ⁺
A120	Cl	CH ₃		polvo MS(ESI): -570 [M+H] ⁺
A121	CF ₃	H		polvo MS(ESI): 557 [M+H] ⁺

Ejemplos A122 a A123

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A108 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13

 Me: grupo metilo		
Ej. N°s.	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A122		polvo MS(APCI): 585/587 [M+H] ⁺
A123		polvo MS(APCI): 650/652 [M+H] ⁺

Ejemplos A124 a A138

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 14.

5

Tabla 14 (Nº 1)

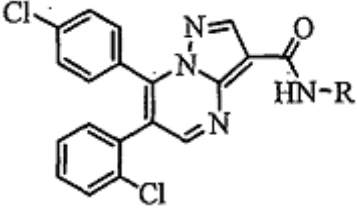
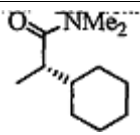
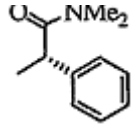
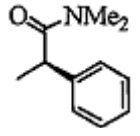
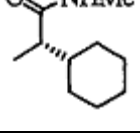
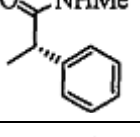
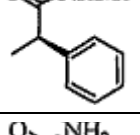
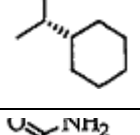
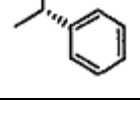
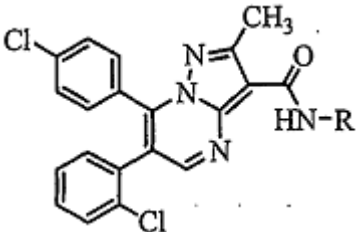
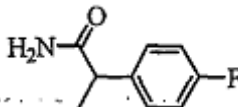
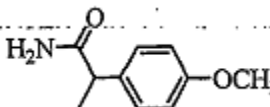
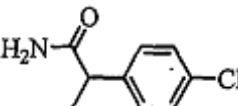
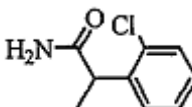
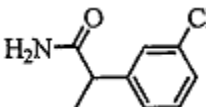
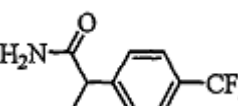
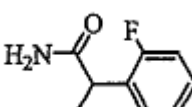
 Me: grupo metilo		
Ej. N ^{os} .	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A124		polvo MS(ESI): 550 [M+H] ⁺
A125		polvo MS(ESI): 544 [M+H] ⁺
A126		polvo MS(ESI): 544 [M+H] ⁺
A127		polvo MS(ESI): 536 [M+H] ⁺
A128		polvo MS(ESI): 530 [M+H] ⁺
A129		polvo MS(ESI): 530 [M+H] ⁺
A130		polvo MS(ESI): 522 [M+H] ⁺
A131		polvo MS(APCI): 516/518 [M+H] ⁺

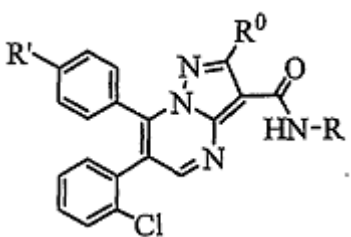
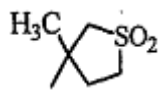
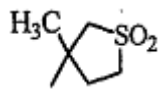
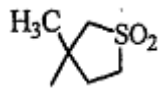
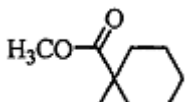
Tabla 14 (Nº 2)

		
Ej. Nº.	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A132		polvo MS(ESI): 548 [M+H] ⁺
A133		polvo MS(ESI): 560 [M+H] ⁺
A134		polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A135		polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A136		polvo MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A137		polvo MS(ESI): 598 [M+H] ⁺
A138		polvo MS(ESI): 548 [M+H] ⁺

Ejemplos A139 a A142

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 15.

Tabla 15

				
Ej. N ^{os} .	R'	R ^u	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A139	Cl	-NH ₂ SO ₂ CH ₃		polvo MS(ESI): 608 [M+H] ⁺
A140	Cl	-O(CH ₂) ₂ OH		polvo MS(ESI): 575 [M+H] ⁺
A141	CF ₃	-O(CH ₂) ₂ OH		polvo MS(ESI): 609 [M+H] ⁺
A142	Cl	-O(CH ₂) ₂ OH		polvo MS (APCI) : 583/585 [M+H] ⁺

Ejemplo A143

- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo A142 (175 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(2) para dar 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (131 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un polvo. MS(APCI)m/z; 569/571 [M+H]⁺

Ejemplo A144

- 10 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A18 (6-(2-bromofenil)-3-carboxi-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina; 500 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A9 (293 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 y a continuación el producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(2) para dar 6-(2-bromofenil)-3-[N-(1-carboxi-ciclohexil)carbamoil]-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (648 mg) en forma de un polvo
15 MS(APCI)m/z; 553/555 [M+H]⁺

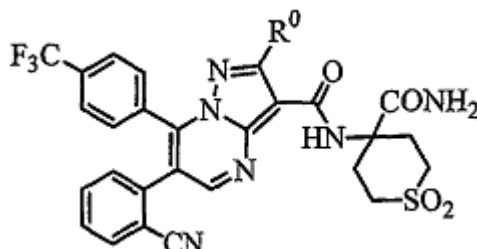
Ejemplo A145

- 20 (1) El compuesto obtenido en el Ejemplo A144 (100 mg) y cloruro de amonio (19 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar 6-(2-bromofenil)-3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (84 mg) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 552/554 [M+H]⁺
25 (2) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (83 mg), cianuro de cinc (20 mg) and tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (17 mg) en dimetilformamida (1 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 67/33 a 10/90) para dar 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (22 mg, rendimiento: 30x%) en forma de un polvo.
30 MS (APCI)m/z; 499/501 [M+H]⁺

Ejemplos A146 a A147

- 35 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A145 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 16.

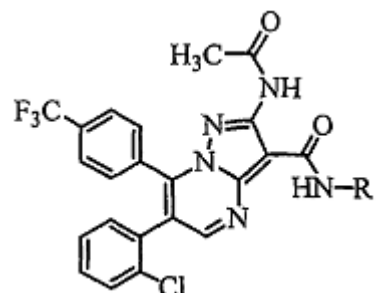
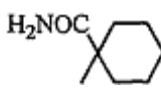
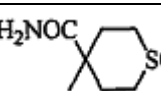
Tabla 16

		
Ej. N ^{os} .	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A146	H	polvo MS (APCI) : 583 [M+H] ⁺
A147	CH ₃	polvo MS(APCI): 597 [M+H] ⁺

Ejemplos A148 a A149

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A6 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 17.

Tabla 17

		
Ej. N ^{os} .	R	Propiedades físicoquímicas, etc.
A148		polvo MS(APCI): 599/601 [M+H] ⁺
A149		polvo MS(APCI): 649/651 [M+H] ⁺

Ejemplo A150

- 10 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A1 (106 mg) en tolueno (4 ml) y dimetilformamida (1,5 ml) se añadieron azida sódica (86 mg) y clorhidrato de trietilamina (183 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadieron adicionalmente azida sódica (90 mg) y clorhidrato de trietilamina (183 mg), y la mezcla se agitó durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar precipitados, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó sucesivamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) y de cromatografía permeación en gel (disolvente; cloroformo) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)ciclohexil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (95 mg, rendimiento: 83 %) en forma de un polvo.
- 15 MS(APCI)m/z; 533/535 [M+H]⁺

Ejemplo A151

- 20 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A70 (195 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (75 %, 180 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa de tiosulfato sódico y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de
- 25

silíce (gel de sílice NH de Chromatorex, disolvente; hexano/acetato de etilo = 50/50 a 30/70) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-hidroximetil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (169 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
MS(APCI)m/z; 579/581 [M+H]⁺

5

Ejemplo A152

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A62 (50 mg) en tetrahidrofurano-metanol (1 ml/1 ml) se añadió níquel Raney, y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (gel de sílice NH de Chromatorex, disolvente; cloroformo) para dar 3-[N-[1-(aminometil)-ciclohexil]carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (35 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
MS(APCI)m/z; 508/510 [M+H]⁺

15

Ejemplo A154

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo A152 (51 mg) y trietilamina (28 ml) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (9 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloruro de metileno, y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) para dar 3-[N-[1-(acetilaminometil)ciclohexil]carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (36,5 mg, rendimiento: 66 %) en forma de un polvo.
MS (APCI)m/z; 550/552 [M+H]⁺

25

Ejemplo A155

El compuesto obtenido en el Ejemplo A152 (51 mg) y cloruro de dimetilcarbamoilo (11 µl) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A154 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-[N-[1-[(3,3-dimetilureido)metil]ciclohexil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (25,3 mg, rendimiento: 44 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 579/581 [M+H]⁺

30

Ejemplo A156

El compuesto obtenido en el Ejemplo A152 (51 mg) y cloruro de metanosulfonilo (9 µl) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A154 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(mesilaminometil)ciclohexil]carbamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (39,2 mg, rendimiento: 67 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 586/588 [M+H]⁺

40

Ejemplo A157

El compuesto obtenido en el Ejemplo A152 (51 mg) y cloruro de dimetilsulfamoilo (13 µl) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A154 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-[N-[1-[[[dimetilsulfamoil]aminometil]ciclohexil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (12,3 mg, rendimiento: 20 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 615/617 [M+H]⁺

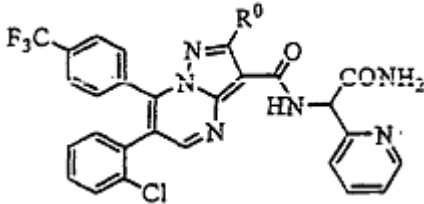
45

Ejemplos A160 a A161

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 19.

50

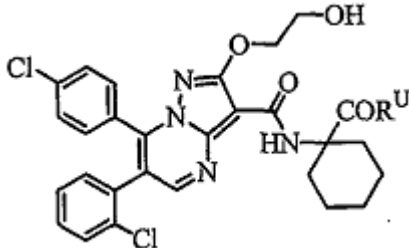
Tabla 19

		
Ej. N ^{os} .	R ^U	Propiedades físicoquímicas, etc.
A160	H	polvo MS (APCI) : 551/553 [M+H] ⁺
A161	CH ₃	polvo MS (APCI) : 565/567 [M+H] ⁺

Ejemplos A162 a A163

- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo A143 y el compuesto de amina correspondiente se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 20.

Tabla 20

		
Ej. N ^{os} .	R ^U	Propiedades físicoquímicas, etc.
A162	-NH ₂	polvo MS(APCI): 568/570 [M+H] ⁺
A163	-NHCH ₃	polvo MS(APCI): 582/584 [M+H] ⁺

Ejemplos A164 a A174

10

El compuesto obtenido en el Ejemplo A75 y el compuesto de amina correspondiente se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 21.

Tabla 21

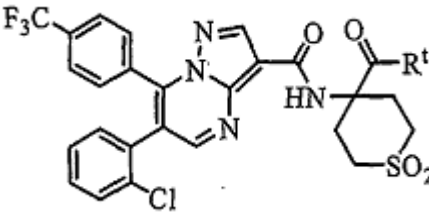
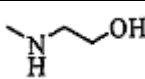
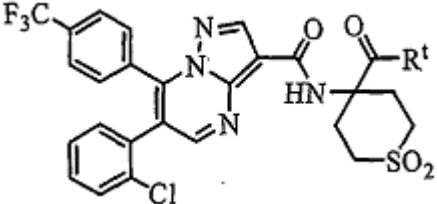
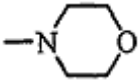
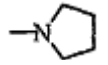
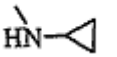
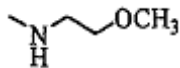
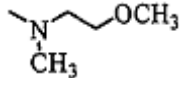
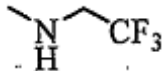
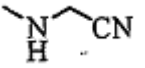
		
Ej. N ^{os} .	R ^t	Propiedades físicoquímicas, etc.
A164		polvo MS(ESI): 636 [M+H] ⁺

Tabla 21

		
Ej. N ^{os} .	R ^t	Propiedades físicoquímicas, etc.
A165		polvo MS(ESI): 662 [M+H] ⁺
A166		polvo MS(ESI): 646 [M+H] ⁺
A167	-NHCH ₃	polvo MS(ESI): 606 [M+H] ⁺
A168	-N(CH ₃) ₂	polvo MS(ESI): 620 [M+H] ⁺
A169		polvo MS(ESI): 632 [M+H] ⁺
A170		polvo MS(ESI): 650 [M+H] ⁺
A171		polvo MS(ESI): 664 [M+H] ⁺
A172		polvo MS(ESI): 674 [M+H] ⁺
A173	-NHSO ₂ CH ₃	polvo MS(ESI): 670 [M+H] ⁺
A174		polvo MS(ESI): 631 [M+H] ⁺

Ejemplos A175 a A184

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A1, el producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A4-(2) y a continuación el producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 22.

Tabla 22

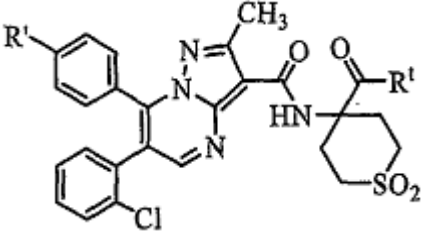
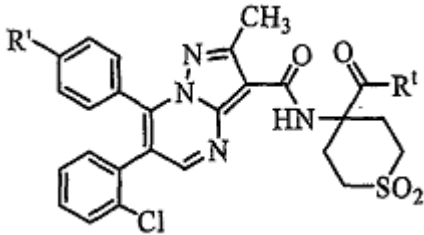
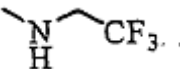
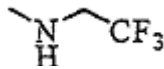
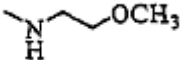
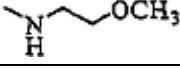
			
Ej. N ^{os} .	R'	R ^t	Propiedades físicoquímicas, etc.
A175	Cl	NH ₂	polvo MS(APCI): 572/574 [M+H] ⁺

Tabla 22

			
Ej. N ^{os} .	R'	R'	Propiedades físicoquímicas, etc.
A176	Cl	NHCH ₃	polvo MS (APCI) : 586/588 [M+H] ⁺
A177	Cl	-N(CH ₃) ₂	polvo MS(ESI): 600/602 [M+H] ⁺
A178	CF ₃	NH ₂	polvo MS (APCI) : 606/608 [M+H] ⁺
A179	CF ₃	NHCH ₃	polvo MS (APCI) : 620/622 [M+H] ⁺
A180	CF ₃	-N(CH ₃) ₂	polvo MS(ESI): 634/636 [M+H] ⁺
A181	Cl		polvo MS(APCI): 654/656 [M+H] ⁺
A182	CF ₃		polvo MS(APCI): 688/690 [M+H] ⁺
A183	Cl		polvo MS(APCI): 630/632 [M+H] ⁺
A184	CF ₃		polvo MS(APCI): 664/666 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia A1

- 5 (1) A éter dietílico (250 ml) se añadió magnesio (6,04 g) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla se agitó. A esto se añadió gradualmente gota a gota cloruro de 2-clorobencilo (20,0 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora momento a partir del cual la temperatura de dicha mezcla comenzó a aumentar. A esto se añadió una solución de 4-clorobenzonitrilo (18,8 g) en tetrahidrofurano/éter dietílico (20 ml/50 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (150 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 40/1 a 20/1) para obtener (2-clorobencil)(4-clorofenil) metanona (24,40 g; rendimiento: 74 %) en forma de un polvo. MS(APCI)m/z; 265/267 [M+H]⁺
- 10 (2) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (6,4 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (6,4 ml) en N, N-dimetilformamida (24 ml) se agitó a 150 °C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a esto se añadió agua, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 1-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-3-(N,N-dimetilamino)-2-propen-1-ona en forma de un aceite.
- 15 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) se disolvió en ácido acético (8 ml), y a esto se añadieron 3-amino-4-etoxicarbonil-1H-pirazol (3,75 g) y piperidina (0,48 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo. Después de agitar, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró.
- 20 El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/ acetato de etilo = 17/3 a 67/33) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (5,02 g, rendimiento en las etapas combinadas (2) y (3): 50 %) en forma de un polvo.
- 25

MS(APCI)m/z; 412/414 [M+H]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (2,5 g) en etanol (30 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se agitó y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,1 g, rendimiento: 90 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 384/386 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A2

(1) A dimetoxietano (100 ml) se añadieron bromuro de 4-clorobencilo (4,1 g), cloruro de 4-clorobenzoilo (2,56 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (702 mg) y polvo de cinc (2,6 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 49/1 a 9/1) para dar (2-clorobencil)(4-clorofenil)-metanona (4,85 g, rendimiento: 91 %) en forma de un polvo.

MS(GC-El)m/z; 264 [M]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 de (2) a (4) para dar 3-carboxil-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Ejemplo de Referencia A3

(1) A una solución de cianuro potásico (5,6 g) y cloruro de amonio (5,06 g) en agua (17 ml) se añadió una solución de tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (10 g) en metanol (22 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y a una solución del residuo resultante en éter dietílico se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 4-amino-tetrahydrotiopiran-4-carbonitrilo (13,6 g, rendimiento: 88 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 143 [M+H]⁺

(2) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (10,5 g) en una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (500 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó para dar ácidos 4-amino-tetrahydrotiopiran-4-carboxílico (10,6 g) como un producto en bruto.

MS(APCI)m/z; 162 [M+H]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (10,6 g) en metanol (70 ml) se añadió gradualmente gota a gota cloruro de tionilo (5,7 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo/éter dietílico, y a éste se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-amino-tetrahydrotiopiran-4-carboxilato de metilo (3,83 g, rendimiento: 39 %) en forma de un aceite de color marrón.

MS(APCI)m/z; 176 [M+H]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (100 mg) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió gradualmente ácido m-cloroperbenzoico (394 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió metanol (4 ml) y a éste se añadió gradualmente resina de PL-HCO₃ MP (0,9 g, Polymer Labs.). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 30/70 a 0/100) para dar 4-amino-1,1-dioxo-tetrahydrotiopiran-4-carboxilato de metilo (38 mg, rendimiento: 32 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(ESI)m/z; 208 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A4

Una solución de 2-ciano-3,3-bismetiltioacrilato de etilo (40,0 g), clorhidrato de hidrazina (12,6 g) y acetato sódico (22,6 g) en etanol (700 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y al residuo se añadió acetato de etilo y hexano. Los precipitados se recogieron por filtración y se secó para dar 3-amino- 4-etoxicarbonil-5-metiltiopirazol (17,4 g, rendimiento: 47 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 202 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A5

(1) Cloruro de 2-clorobencilo (50 g) se trifluorometilbenzonitrilo (53,1 g) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(1) para dar (2-clorobencil)(4-trifluorometilfenil)metanona (42,5 g, rendimiento: 46 %) en forma de un polvo.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (15,1 g) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (12,1 g) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(2) para dar 2-(2-clorofenil)-1-(4-trifluoro-metilfenil)-3-(N,N-dimetilamino)-2-propen-1-ona (17,7 g) en forma de un aceite en bruto.

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (17,7 g) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A4 (10,2 g) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(3) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]pirimidina (12,2 g, rendimiento: 46 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 492/494 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A6

(1) A una solución de 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometil-fenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]pirimidina (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A5; 11,0 g) en cloruro de metileno (400 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (16,5 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa de tiosulfato sódico a 0 °C con agitación, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se lavó con etanol para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilsulfonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (10,7 g, rendimiento: 91 %) en forma de un polvo.

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (10,7 g) en dimetilformamida (120 ml) se añadió azida sódica (5,3 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 65/35) para dar 2-azido-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (9,7 g, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (9,7 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió trifenilfosfina (10,5 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 90/10 a 0/100) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(N-trifenilfosforanilidenamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina (11,1 g, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(4) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (11,1 g) en tetrahidrofurano (28 ml), ácido acético (70 ml) y agua (42 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 85/15 a 60/40) para dar 2-amino-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometil-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,2 g, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 461/463 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A7

(1) A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (3,52 g) en terc-butanol (50 ml) se añadieron azida de difenilfosforilo (7,58 ml) y trietilamina (4,90 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 90/10 a 87/13) para dar 1-metil-1-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclopropano (4,66 g, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 172 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (4,66 g) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió éter diisopropílico, y los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (2,69 g, rendimiento: 92 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 72 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A8

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de cloruro de cerio anhidro (5,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de metil litio 1,04 M en éter dietílico (19 ml) con enfriamiento en un baño de hielo seco/acetona durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de 2-cianopiridina (685 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas, a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28 % (12,5 ml) enfriando con hielo. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar precipitados. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 1-metil-1-(2-piridil)etilamina (863 mg) en forma de un aceite de color marrón.

MS (APCI)m/z; 137 [M+H]⁺

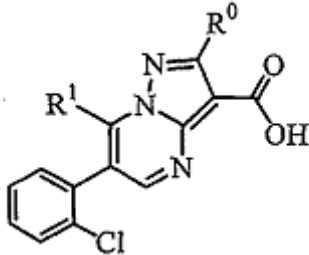
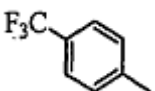
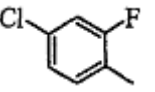
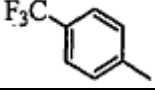
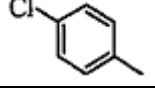
Ejemplo de Referencia A9

A una solución de ácido 1-aminociclohexanocarboxílico (600 mg) en tetrahidrofurano-metanol se añadió gota a gota trimetilsilil diazometano (4,2 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadieron sucesivamente éter dietílico-hexano (1/1) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,05 ml). Los precipitados se recogieron por filtración y se secó para dar 1-amino-ciclohexanocarboxilato de metilo (423 mg, rendimiento: 52 %) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplos de Referencia A10 a A13

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 29.

Tabla 29

			
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A10		H	MS(APCI): 418/420 [M+H] ⁺
A11		H	MS(APCI): 402/404 [M+H] ⁺
A12		CH ₃	MS(APCI): 432/434 [M+H] ⁺
A13		CH ₃	MS(APCI): 398/400 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia A14

(1) A una solución de 2-clorofenilacetato de metilo (10 g) en dimetilformamida (150 ml) se añadió dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (14,4 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua. Después de agitar, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (18 ml), and a ésto se añadieron 3-amino-4-etoxicarbonil-1H-pirazol (8,4 g) and piperidina (1,1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se agitó y se filtró, y los

precipitados resultantes se secaron para dar 3-[2-(2-clorofenil)-2-metoxycarbonil-vinilamino]-4-etoxycarbonil-1H-pirazol (11,8 g, rendimiento: 62 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 350/352 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (10,7 g) en etanol (250 ml) se añadió carbonato sódico (3,24 g), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua, y la mezcla se agitó y se filtró (dicho procedimiento de filtración se repitió en cinco veces). Los precipitados resultantes se secaron para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxycarbonil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina (8,5 g, rendimiento: 87 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 318/320 [M+H]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (300 mg) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron N,N-dimetilanilina (319 µl) y oxicloruro de fósforo (270 µl), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 1 día. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 60/40) para dar 7-cloro-6-(2-clorofenil)-3-etoxycarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (108 mg, rendimiento: 34 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 336/338 [M+H]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (500 mg) en dimetilformamida (6 ml) se añadieron 4-pipecolina (210 µl) y carbonato potásico (412 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxycarbonil-7-(4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (593 mg, rendimiento: 99 %) en forma de un aceite.

MS(APCI)m/z; 399/401 [M+H]⁺

(5) El compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (593 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1-(4) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg, rendimiento: 91 %) en forma de un sólido incoloro

MS(APCI)m/z; 371/373 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A14B

A una solución de 2-clorofenilacetato de metilo (25 g) en dimetilformamida (400 ml) se añadió dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (36 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua. Después de agitar, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (60 ml), y a éste se añadió 3-amino-4-etoxycarbonil-5-metil-1H-pirazol (19,7 g). La mezcla se agitó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los precipitados se recogieron por filtración, se lavó con acetato de etilo/éter diisopropílico (1/1) y se secó para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxycarbonil-2-metil-7-oxo-4,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina (26,0 g) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 332/334 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia A15 a A16

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A14 o A14B y a continuación cada producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A14-(3) a (4) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 30.

Tabla 30

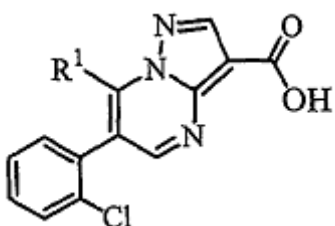
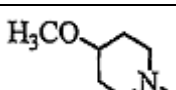
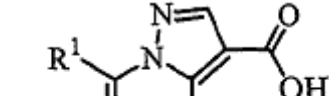
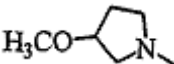
		
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	Propiedades físicoquímicas, etc.
A15		MS(APCI): 387/389 [M+H] ⁺

Tabla 30

		
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	Propiedades físicoquímicas, etc.
A16		MS(APCI): 373/375 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia A17

(1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(1) para dar (2-clorobencil)(4-trifluorometil-fenil)metanona.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (3,0 g) y dimetilacetato de N,N-dimetilformamida se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(2), y a continuación el producto de reacción y 3-amino-5-metil-1H-pirazol (977 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(3) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (2,63 g, rendimiento: 67 %) en forma de un aceite de color marrón.

MS(APCI)m/z: 388/390 [M+H]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (2,27 g) en cloroformo (50 ml) se añadió gradualmente gota a gota ácido clorosulfónico (1,35 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadió cloruro de tionilo (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadió agua con hielo. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 85/15 a 60/40) para dar 6-(2-clorofenil)-3-clorosulfonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (2,71 g, rendimiento: 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS(APCI)m/z;486/488 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia A18 a A20

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 31.

Tabla 31

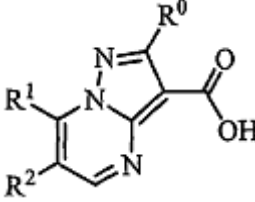
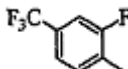
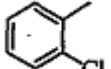
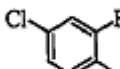
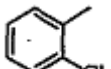
Ejs. Ref. N°s.	R ¹	R ²	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A18			H	MS(APCI): 428/430 [M+H] ⁺
A19			CH ₃	MS(APCI): 433/435 [M+H] ⁺
A20			C ₂ H ₅	MS(APCI): 412/414 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia A21 a A22

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A2 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 32.

5

Tabla 32

				
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	R ²	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A21			H	MS(ESI): 434/436 [M+H] ⁺
A22			CH ₃	MS(APCI): 416/418 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia A23

- (1) A una solución de 2-clorofenilacetato de metilo (7,4 g) en dimetilformamida (110 ml) se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (10,6 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/hexano (4/1, 20 ml x 1 y 100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (18 ml), y a éste se añadió 3-amino-4-etoxicarbonil-1H-pirazolo (6,2 g). La mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los precipitados se recogieron por filtración, se lavó sucesivamente con acetato de etilo y éter diisopropílico y se secó para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina (9,9 g, rendimiento: 78 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 318/320 [M+H]⁺
- (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (4,8 g) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A14-(3) para dar 7-cloro-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (4,2 g, rendimiento: 85 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 336/338 [M+H]⁺
- (3) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (840 mg), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)-cloruro de metileno (61 mg), fosfato potásico (1,6 g) y ácido 2-fluoro-4-formilfenilborónico (462 mg) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (665 mg, rendimiento: 63 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 424/426 [M+H]⁺
- (4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (660 mg) en cloruro de metileno (0,7 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (783 µl, Nombre Comercial: Deoxo-Fluor, Scott Inc.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y la fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 75/25 a 60/40) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-4-difluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (295 mg, rendimiento: 42 %) en forma de un polvo.
MS(APCI)m/z; 446/448 [M+H]⁺
- (5) El compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (290 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(4) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(2-fluoro-4-difluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (208 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido.
MS(APCI)m/z; 418/420 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A24

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A23-(1) a (3), y a continuación el producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A23-(5) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-2-metil-7-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (250 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido.

MS(APCI)m/z; 364/366 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A25

(1) En atmósfera de nitrógeno, a una solución de etóxido sódico (14,32 g) en etanol (20 ml) se añadió gota a gota cianoacetato de etilo (4,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido difluoroacético (4,85 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a 60 °C (temperatura externa) durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al residuo se añadieron tolueno (10 ml) y cloruro de fósforo (3,2 g). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió adicionalmente cloruro de fósforo (1,9 g), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadieron etanol (20 ml), monohidrato de hidrazina (0,8 ml) y trietilamina (3,0 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a esto se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo (x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 94/6) y se lavó con cloroformo para dar 3-amino-4-etoxicarbonil-5-difluorometil-1H-pirazol (1,26 g, rendimiento: 41 %) en forma de un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 206 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (400 mg) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(2) a (3) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-difluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (405 mg, rendimiento: 48 %) en forma de un polvo.

MS(APCI)m/z; 434/436 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A26

(1) A una solución de cianoacetato de metilo (14,6 g) en cloruro de metileno (260 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (37,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A esto se añadió gradualmente gota a gota trietilamina (51,7 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar una mezcla (55,3 g) de 2-ciano-2-(2-trifluoroacetil)acetato de metilo (compuesto 2a) y 2-ciano-4,4,4-trifluoro-3-trifluorometoxicarbonil-2-butenato de metilo (compuesto 2b).

Compuesto 2a: MS(APCI)m/z; 196 [M+H]⁺

Compuesto 2b: MS(APCI)m/z; 292 [M+H]⁺

(2) A una mezcla del compuesto 2a y 2b obtenido en la etapa anterior (1) (27,6 g) en cloruro de metileno (200 ml) se añadieron gradualmente gota a gota cloruro de oxalilo (31,6 ml) y unas gotas de piridina, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió gradualmente en agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluoro-2-butenato de metilo como un producto en bruto.

(3) Al compuesto obtenido en la etapa anterior (2) se añadió agua (20 ml), y a esto se añadió gradualmente gota a gota monohidrato de hidrazina (80 %, 6,74 g) a 0 °C. A la mezcla se le añadió trietilamina (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y al residuo se añadió cloroformo. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 3-amino-5-trifluorometil-4-metoxicarbonil-1H-pirazol (3,96 g) en forma de un sólido de color naranja.

MS(APCI)m/z; 210 [M+H]⁺

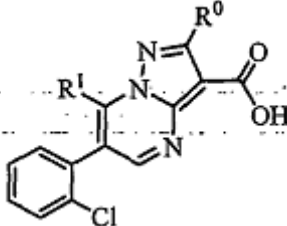
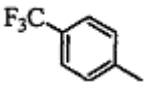
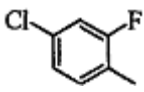
(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (2,37 g) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(2) a (3) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,81 g) como un producto en bruto (polvo).

MS(APCI)m/z; 452/454 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia A27 a A28

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A25 o A26 para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 33.

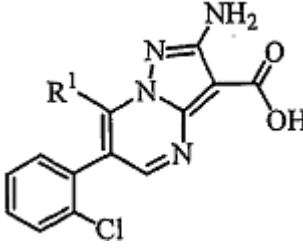
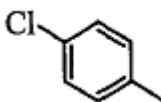
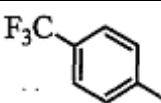
Tabla 33

			
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	R ⁰	Propiedades físicoquímicas, etc.
A27		CHF ₂	MS(APCI): 468/470 [M+H] ⁺
A28		CF ₃	MS(APCI): 470/472 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia A29 a A30

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A6, y a continuación el producto de reacción se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(4) para dar compuestos tal como se muestra en la siguiente Tabla 34.

Tabla 34

		
Ejs. Ref. N ^{os} .	R ¹	Propiedades físicoquímicas, etc.
A29		MS(APCI): 399/401 [M+H] ⁺
A30		MS(APCI): 433/435 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia A31

- 10 (1) A una solución de 2-[(ciano)(etoxicarbonil)vinil]-1,3-dioxolano (2,0 g) en etanol (20 ml) se añadieron clorhidrato de hidrazina (748 mg) y acetato sódico (1,34 g), y la mezcla se agitó a 80 °C (temperatura externa) durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 85/15) para dar 3-amino-4-etoxicarbonil-5-[2-(hidroxi)etoxi]-1H-pirazol (2,01 g, rendimiento: 86 %) en forma de un sólido de color rosa pálido.
- 15 MS(APCI)m/z; 216 [M+H]⁺
- (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (2,65 g) se trató de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A1-(2) a (4) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a] pirimidina en forma de un polvo.
- 20 MS(ESI)m/z; 444/446 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A32

(1) A una solución de 2-piridilacetato de metilo (3,78 g) en ácido acético (15 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa (5 ml) de nitrito sódico (1,75 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 75/25 a 25/75) para dar (hidroxiimino)(2-piridil)acetato de metilo (3,72 g, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido incoloro.

MS (APCI)m/z; 181 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,64 g) en metanol (32 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (200 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno/50 Parr durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar metil (amino)(2-piridil)-acetato (1,52 g, rendimiento: 93 %) en forma de un aceite.

MS(APCI)m/z; 167 [M+H]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (659 mg) en cloroformo (10 ml) se añadió una solución de di-terc-butilo dicarbonato (908 mg) en cloroformo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 85/15 to 60/40) para dar (terc-butoxicarbonilamino) (2-piridil)acetato de metilo (123 mg, rendimiento: 12 %) en forma de un aceite de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 267 [M+H]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (122 mg) en metanol (3 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (460 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo y cloruro de amonio (25 mg) se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo A5. El producto de reacción resultante se trató adicionalmente de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A7-(2) para dar 2-amino-2-(2-piridil)acetamida (92 mg, rendimiento: 89 %) en forma de un polvo de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 152 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia A33

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A23-(1), a (3), y el producto de reacción se trató adicionalmente de la misma manera tal como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia A23-(5) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-dimetilaminofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (230 mg, rendimiento: 86 %) en forma de un sólido.

MS (APCI)m/z; 393/395 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia B15

(1) En una atmósfera de argón, a una solución de tetrahydro-4H-tiopian-9-ona (25,0 g) en éter dietílico (500 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A una mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 9/1 a 6/1) para dar 4-metiltetrahydrotiopian-4-ol (14,7 g, rendimiento: 52 %) en forma de un sólido.

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (13,7 g) en tolueno (100 ml) se añadieron azida de trimetilsililo (14,3 g) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (17,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto resultante se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 4-azido-4-metiltetrahydrotiopirano (6,84 g, rendimiento: 42 %) en forma de un aceite.

MS(APCI)m/z; 130 [M+H-N₂]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (370 mg) en éter dietílico (12 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (446 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron agua (442 µl), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % (442 µl) y agua (884 µl), y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar precipitados resultantes. El filtrado se concentró al vacío para dar 1-metil-tetrahydrotienilamina (221 mg, rendimiento: 72 %) en forma de un aceite.

MS(APCI)m/z; 132 [M+H]⁺

Experimento 1

[Ensayo de unión al receptor CB1 humano]

5 (1) Preparación de receptor CB1 humano (fracción de membrana):

Materiales)

- 10 Línea celular que expresa CB1 humano: hCB1/CHO (Nº ES-110-C, Euroscreen)
 Medio: F-12 (GIBCC Nº 11765-062), suero bovino fetal al 10 %, 400 ug/ml de Geneticina (GIBCO Nº 11811-031), 100 unidades/ml de Penicilina, 100 ug/ml de Estreptomicina (GIBCO Nº 15140-122)
 Tampón A: tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contiene ácido etilendiamintetraacético (2,5 mM), MgCl₂ (5 mM) y sacarosa (200 mM)

- 15 Método) Las células que expresan receptores cultivadas receptor en el medio mencionado anteriormente se lavaron con tampón de fosfato (x 2 veces) y a ésto se añadió Tampón A (2 ml) enfriando con hielo o a 4 °C (los siguientes procedimientos también se realizaron a la misma temperatura). Las células se recogieron usando un raspador de células, se trató con un ultrasonificador de tipo micropunta durante 20 segundos (pulso encendido: 2 seg, pulso apagado: 1 seg) y se centrifugó (500 x g, 15 min). El sobrenadante se separó y se centrifugó (43000 x g, 60 min). El
 20 microgránulos resultante se suspendió en Tampón A y se homogeneizó con un homogeneizador de tipo potter. Al homogenizado se añadió un volumen igual de glicerol al 80 % y se almacenó a -80 °C.

(2) Procedimiento de ensayo de unión al receptor CB1:

25 Materiales)

- Tampón B: tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contiene ácido etilendiamintetraacético (2,5 mM), MgCl₂ (5 mM) y albúmina de suero bovino (2 mg/ml, sin ácidos grasos, SIGMA-A7030)
 Tampón C: tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contiene ácido etilendiamintetraacético (2,5 mM), MgCl₂ (5 mM) y albúmina
 30 de suero bovino (2 mg/ml, SIGMA-A7906)
 Solución de revestimiento: Radioligando de polímero de etilenimina al 0,3 %: [³H]-CP55940 (30 nM, 7992 dpm/μl, PerkinElmer, Nº NET-1051) preparado por dilución de una solución 8,3 μM del radioligando con el Tampón B.

- Método) Cada pocillo de la placa de ensayo (96 pocillos, Código Nº 3371 de Corning Costar) se cargó con Tampón
 35 B (140 μl), una solución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (20 μl, concentración final: 0,1 %), radioligando (20 μl) y preparación de membrana (20 μl, de 0,5 a 8,0 μg/20 μl) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos para evolucionar a la reacción de unión. La mezcla de reacción se filtró a través de Unifilter GF/B (Packard Nº 6005177) empapado previamente con la solución de revestimiento anterior para recoger la fracción de membrana. La placa se lavó con Tampón C (200 μl x 10 veces) y se secó a 50 °C durante 1 hora se
 40 añadió Microscinti 40 (40 μl/pocillo) a cada pocillo. La radiomarca unida se cuantificó con un contador de centelleo (Top Count NXT, Packard). El valor de Cl₅₀ de cada compuesto de ensayo frente la unión de radioligandos a receptores CB1 se calculó en base a la actividad de la radiomarca cuantificada usando Microsoft Excel 2000 (Microsoft).

45 (3) Resultados:

El valor de Cl₅₀ de cada compuesto de ensayo se muestra en la siguiente Tabla 37. Al mismo tiempo, los símbolos (++) y (+++) se definen como sigue a continuación:

- 50 ++ : 10 nM < Cl₅₀ < 100 nM
 +++ : 10 nM > Cl₅₀

Tabla 37

Compuesto de Ensayo (Ejemplo. Nº)	Actividad de unión al receptor CB1 (Cl ₅₀)
Ejemplo A5	++
Ejemplo A10	++
Ejemplo A13	++
Ejemplo A15	++

Experimento 2

55

[Selectividad del compuesto de ensayo a receptores CB1 Humanos]

(1) Materiales y Métodos

a) Ensayo de unión a receptores CB1 humanos: El ensayo de unión se realizó de la misma manera tal como se ha descrito en el Experimento 1.

b) Ensayo de unión a receptores CB2 humanos: El ensayo de unión se realizó de la misma manera tal como se ha descrito en el Experimento 1, excepto en que se usó línea celular CHO que expresa CB2 humano (hCB2/CHO) en lugar de línea celular hCB1. El valor de la CI_{50} de cada compuesto de ensayo frente a la unión de radioligandos a receptores CB2 se calculó de la manera tal como se ha descrito en el Experimento 1. Además, la selectividad a receptores CB1 se evalúa en términos de la relación del valor de la CI_{50} para el valor de $CB2/CI_{50}$ para CB1.

(2) Resultados: La selectividad de cada compuesto de ensayo se muestra en la siguiente Tabla 38. Al mismo tiempo, los símbolos (++) y (+++) en la Tabla son los mismos tal como se ha definido en el Experimento 1.

Tabla 38

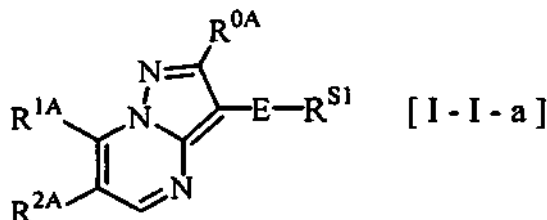
Compuesto de Ensayo (Ejemplo. Nº)	Actividad de unión al receptor CB1 (CI_{50})	Selectividad
Ejemplo A3	++	> 500
Ejemplo A140	+++	
Ejemplo A146	++	
Ejemplo A175	++	

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de diversas enfermedades mediadas por receptores CB1 tales como psicosis que incluye esquizofrenia. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la retirada de un tratamiento crónico, dependencia al alcohol o abuso de drogas. Además, los compuestos de la presente invención son útiles como un agente para potenciar la actividad analgésica como un agente para dejar de fumar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con fórmula [I-I-a]:



donde

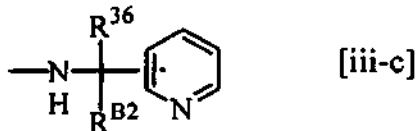
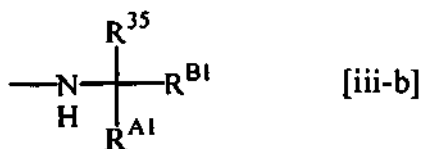
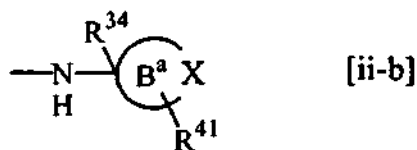
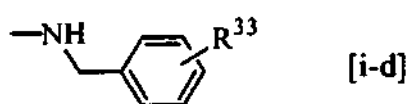
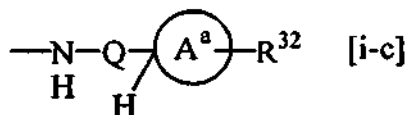
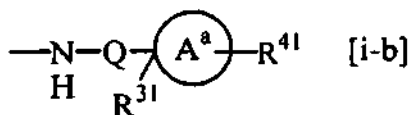
R^{1A} es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo difluoro-alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo di(alquil C₁₋₈)amino o (b) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo trifluoro-alquilo C₁₋₈ y un grupo alquilo C₁₋₈,

R^{2A} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y grupo ciano,

R^{0A} es (a) átomo de hidrógeno; (b) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; (c) un grupo alquilo C₁₋₈-alquilo C₁₋₈; (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo C₁₋₈ en el resto amino; (e) un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈ y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈; (f) un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros; o (g) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo,

E es un grupo de fórmula: -C(=O)- o -SO₂-,

R^{S1} es un grupo de la siguiente fórmula [i-b], [i-c], [i-d], [ii-b], [iii-b] o [iii-c]:

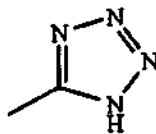


El Anillo A^a es (a) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o (b) un cicloalquilo C₅₋₆ condensado con un anillo de benceno, Q es un enlace sencillo o grupo metileno,

El Anillo B^a es un grupo heteromonocíclico alifático de 4 a 7 miembros que se une a través de su átomo de carbono del anillo al átomo de nitrógeno adyacente, X es átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, átomo de oxígeno o un grupo de fórmula: -NR^k-, R^k es un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈ o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈,

R³¹ es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C₁₋₈, (c) un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₈, (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con, en el resto amino, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈, grupo di(alquil C₁₋₈)sulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o un grupo di(alquil C₁₋₈)carbamoilo, (e) un grupo carboxi-alquilo C₁₋₈, (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquilo C₁₋₈, (h) un grupo carbamoilo opcionalmente

sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₈ y un grupo di(alquilo C₁₋₈)amino-alquilo C₁₋₈, (i) o un grupo de la siguiente fórmula:

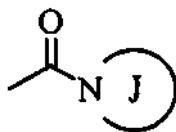


R⁴¹ es átomo de hidrógeno, grupo amino o un grupo de fórmula: R^{3a}CONH-, R^{3a} es (a) átomo de hidrógeno, (b) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ y un grupo piridilo, (c) un grupo alquiloxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros (d) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (e) grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈ y un grupo alquiloxi C₁₋₈, (f) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈ o (g) un grupo heteromonocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈,

R³² es grupo hidroxilo, grupo carboxilo, un grupo alquiloxycarbonilo C₁₋₈, grupo amino o un grupo de fórmula: R^{3a}CONH-,

R³³ es grupo carboxilo o un grupo alquiloxycarbonilo C₁₋₈,

R³⁴ es (a) grupo ciano, (b) un grupo alquilo C₁₋₈, (c) un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₈, (d) un grupo amino-alquilo C₁₋₈, (e) un grupo carboxil-alquilo C₁₋₈, (f) grupo carboxilo, (g) un grupo alquiloxycarbonilo C₁₋₈, (h) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₈, un grupo ciano-alquilo C₁₋₈, un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈, un grupo alquiloxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ y un grupo di(alquilo C₁₋₈)amino-alquilo C₁₋₈, (i) un grupo de fórmula:



o (j) un grupo de la siguiente fórmula:



El Anillo J es un grupo heteromonocíclico de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno saturado o insaturado que contiene opcionalmente átomo o átomos de oxígeno como un heteroátomo o heteroátomos distintos del átomo de nitrógeno,

R³⁵ es un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₈, grupo carboxilo, un grupo alquiloxycarbonilo C₁₋₈ o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈,

R^{A1} es un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi C₁₋₈ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₈ o grupo bencilo,

R^{B1} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

R³⁶ es un grupo alquilo C₁₋₈ o grupo carbamoilo,

R^{B2} es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈,

que excluye a

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(4-ciano-4-tetrahidro-tiopiranyl)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
6-(2-clorofenil)-7-4-cloro-fenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina; y
6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil] carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en

- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclopentil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclohexil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclopentil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 2-acetilamino-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-2-(1-pirrolidinil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)-etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[1-[N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]carbamoil]ciclohexil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N-metilcarbamoil)ciclohexil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N,N-dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 (S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 (S)-3-[N-(1-carboxi-2-feniletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 (S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 (S)-3-[N-(α -carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 (S)-3-[N-(1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxi-1-metiletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(α -carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxi-1-metiletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxi-2-feniletil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carboxi-1-ciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(4-carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(3-carboxibencil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metoxycarbonilciclohexil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonilamino)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metoxycarbonilciclohexil)sulfamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 3-[N-(1-carboxiciclohexil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metoxycarbonil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(3-hidroxi-2-metilprop-2-il)carbamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-hidroximetil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-trifluorometil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-etoxi-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 5 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metoxicarbonil-1,1-dioxotietan-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 10 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxietoxi)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 15 6-(2-clorofenil)-2-(difluorometil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[4-(N-metilcarbamoil)-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 20 6-(2-clorofenil)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina; y
 6-(2-clorofenil)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il]carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
3. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un compuesto de pirazolo[1,5-a]pirimidina reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores CB1 seleccionada entre el grupo que consiste en psicosis que incluye esquizofrenia, trastorno por ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastorno espinocerebelar, trastorno cognitivo, traumatismo craneoencefálico, ataque de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblor,
- 35 trastorno obsesivo compulsivo, amnesia, demencia geriátrica, trastorno del timo, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastorno bipolar, cáncer, disquinesia inducida por fármacos, distonía, choque séptico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, enfermedad inmunológica que incluye inflamación, esclerosis múltiple, vómitos, diarrea, asma, trastorno del apetito que incluye bulimarexia y anorexia, obesidad, diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), trastorno de memoria, trastorno urinario, trastorno cardiovascular, trastorno por infertilidad,
- 40 infección, enfermedad relacionada con la desmielinización, neuroinflamación, encefalitis vírica, incidente cerebral vascular, cirrosis del hígado y trastorno gastrointestinal que incluye trastorno del tránsito intestinal.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en la retirada de un tratamiento crónico, dependencia del alcohol o abuso de drogas.
- 45 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en la potenciación de la actividad analgésica de un fármaco analgésico o narcótico.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para uso para dejar de fumar (retirada de la
- 50 dependencia al tabaco o a la nicotina).