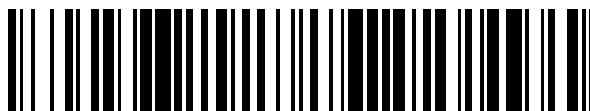


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 075**

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 12178980 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2520577**

54 Título: **Compuestos de pirazolo [1,5-a] pirimidina como antagonistas 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 2 441 075 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

Compuestos de pirazolo [1,5-a] pirimidina como antagonistas del receptor CB1

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de pirazolo [1,5-a] pirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene una potente actividad antagonizante del receptor cannabinoide central (CB1) y por tanto es útil como medicamento.

10

**Antecedente de la invención**

Es bien conocido que, debido al consumo de marihuana, podrían producirse diversas reacciones psiquiátricas o neurológicas tales como confusión de los sentidos temporales o espaciales, euforia, alteración de los recuerdos, analgesia, alucinación y similares. Los compuestos generalmente denominados como "cannabinoides" que incluyen el delta 9-tetrahydro-cannabinol (delta 9-THC) son responsables de muchas de dichas reacciones. Se considera que el efecto del cannabinoide está producido por una interacción entre el compuesto y sus receptores endógenos específicos/de alta afinidad. Se han identificado y clonado dos subtipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2). El receptor CB1 se distribuye en regiones del sistema nervioso central (SNC) incluyendo el cerebro (Nature, Vol. 346, 1990, pp 561-564) mientras que el receptor CB2 se distribuye en el sistema inmune incluyendo el bazo (Nature, Vol. 365, 1993, pp 61-65).

15

20

Las sustancias que tienen afinidad con dichos receptores cannabinoides (agonistas, antagonistas o agonistas inversos) pueden producir diversos efectos farmacológicos análogos a la marihuana. En particular, las 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.

25

Se han conocido diversos compuestos, que incluyen compuestos de pirazol-3-carboxamida tales como SR141716 (Life Science, Vol. 63, 1998, PL113-117), compuestos de 4,5-dihidro-pirazol tales como SLV-319 (Journal of Medicinal Chemistry, Vol.47(3), 2004, p.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-(aril sustituido)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina (documento WO2004/069838) y similares como sustancias que tienen afinidad por dichos receptores cannabinoides. Entretanto, el actual solicitante presentó una solicitud de patente que se dirigía a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida o sulfonamida (documento WO2007/046548). Entre ellos, al menos SR141716 y SLV-319 están bajo estudios clínicos sobre su eficacia como anorexigénicos (agente antiobesidad).

30

35

**Divulgación de la invención**

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

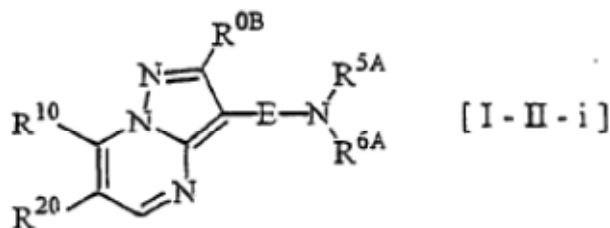
40

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de pirazolo[1,5-a]pirimidina tal como se define en la reivindicación 1.

45

<DESCRIPCIÓN>

La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula [I-II-i] :



50

donde

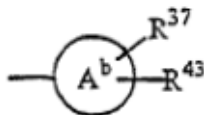
R<sup>5A</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

R<sup>10</sup> es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo difluoroalquilo, un grupo trifluoroalquilo y un grupo dialquilamino o (b) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo trifluoroalquilo y un grupo alquiloxi,

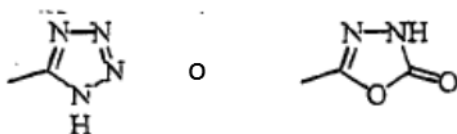
55

R<sup>20</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por de uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno y un grupo ciano, R<sup>6h</sup> es

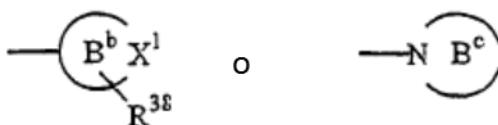
- 5 (A) un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre uno a tres átomo(s) de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo y un grupo alquiloicarbonilo; o  
 (B) un grupo de la siguiente fórmula:



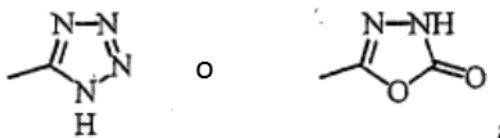
- 10 en que el anillo A<sup>b</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, R<sup>37</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo aminoalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloicarbonilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un grupo alquilo y un grupo dialquilamino-alquilo, o un grupo de la siguiente fórmula:



- 15 y R<sup>43</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquiloicarbonilamino o un grupo benciloxi-carbonilo, o  
 (C) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi, un grupo trihalogenoalquilo, un grupo carboxilo y un grupo alquiloicarbonilo; o  
 20 (D) un grupo cíclico de la siguiente fórmula

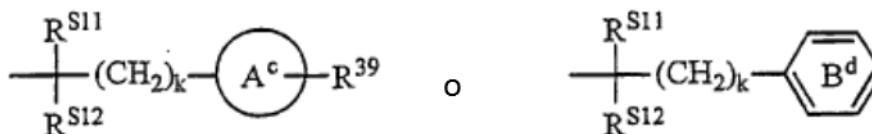


- 25 donde el Anillo B<sup>b</sup> es un grupo heteromonocíclico alifático de 4 a 7 miembros, uniéndose dicho grupo cíclico a través de su átomo de carbono en el anillo al átomo de nitrógeno adyacente, el Anillo B<sup>c</sup> es un grupo heteromonocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros, X<sup>1</sup> es un átomo de azufre, un grupo de fórmula: -SO, un grupo de fórmula. -SO<sub>2</sub>, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula. -NR<sup>m</sup>, R<sup>m</sup> es un grupo alquilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquiloicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo(s) alquilo o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo(s) alquilo, R<sup>38</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo aminoalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloicarbonilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) a partir de un grupo alquilo y un grupo dialquilaminoalquilo o un grupo de la siguiente fórmula:



- 35 (E) un grupo de fórmula: -N(R<sup>9a</sup>) (R<sup>9a</sup>) donde R<sup>9a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R<sup>9a</sup> es un grupo alquilo, un grupo trihalogenoalquilo, un grupo cianoalquilo, un grupo bencilo, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo trihalogenoalquilo, un grupo alquiloxi, un grupo trihalogenoalquiloxi, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquiloicarbonilo, y un grupo benciloxi-carbonilo, un grupo alquiloicarbonilo, un grupo benciloxi-carbonilo o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros; o  
 40 (F) un grupo de la siguiente fórmula:

45



donde el Anillo A<sup>c</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente fusionado con un anillo de benceno. El Anillo B<sup>d</sup> es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquiloxi, un grupo trihalogenoalquilo o un grupo carboxilo o (b) un grupo piridilo, R<sup>S11</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R<sup>S12</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo o un grupo mono o dialquilcarbamoilo, R<sup>39</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo trihalogenoalquilo, un grupo aminoalquilo, un grupo alquiloxi, un grupo carboxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un grupo alquilo y un grupo dialquilaminoalquilo, un grupo amino, un grupo alquiloxycarbonilamino o un grupo benciloxycarbonilamino, y k es un entero de 0 a 2.

E es un grupo de fórmula: -C(=O)- o -SO<sub>2</sub>-,

R<sup>0E</sup> es un grupo de fórmula: -SO<sub>2</sub>N (R<sup>01</sup>) (R<sup>02</sup>), un grupo de fórmula: -NHCONHR<sup>03</sup>; un grupo de fórmula: -CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>), un grupo carboxilo; o un grupo hidroxialquilo; R<sup>01</sup> y R<sup>02</sup> son iguales o diferentes y cada átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo carbamoilalquilo, R<sup>03</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son iguales o diferentes y cada átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo dialquilamino,

excluyendo la 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il) carbamoil-2- (hidroximetil) -pirazolo[1,5-a]pirimidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de compuestos preferidos incluyen un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-(N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-(N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-5-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-(N,N-dimetilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (S)-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (S)-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 6-(2-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (R)-2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo [1,5-a]pirimidina;
- 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina;
- 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-pirazolo[1,5-

- a]pirimidina;  
 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a] pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxitometil-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-  
 5 a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxitometil-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo  
 [1,5a] pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxitometil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-  
 10 il)carbamoil]pirazolo [1,5-a]pirimidina;  
 2-carbamoil-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo  
 [1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(N-metilcarbamoil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]  
 pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 15 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2-dimetilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclohexilmetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(3-metilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(2,2-difluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 20 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopropilmetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(hidroximetil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-difluorometilfenil)-3-[N-(isobutil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 25 2-carbamoil-6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-difluorometilfenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(n-propil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(isobutil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 30 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metoxiprop-2-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-fluorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-  
 35 a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-(dimetilcarbamoil)-pirazolo[1,5-  
 a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(3-metoxiprop-2-il)-carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 40 6-(2-clorofenil)-3-[N-(isobutil)carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina; y  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

- 45 Cuando el compuesto de la presente invención tiene un(os) átomo(s) de carbono(s) asimétrico(s) en su molécula, puede existir en la forma de uno de sus estereoisómeros (diastereoisómeros, isómeros ópticos) debido a dicho(s) átomo(s) de carbono(s) asimétrico(s) en los mismos, y la presente invención incluye también uno de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos.
- 50 Un compuesto de la presente invención muestra una elevada afinidad por los receptores CB1 y puede, por tanto, ser útil como un ligando del receptor CB1, particularmente como un antagonista del receptor CB1. Basándose en la actividad antagonista, el compuesto puede ser útil como un agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por un receptor de CB1 tales como psicosis que incluyen esquizofrenia, trastornos de ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos espinocerebrales, trastornos cognitivos, traumatismo craneoencefálico, ataque de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, demencia geriátrica, trastornos tímicos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, disquinesia inducida por fármacos, distonía, choque séptico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas que incluyen inflamaciones, esclerosis múltiple, emesis, 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 desmielinación, neuroinflamación, encefalitis vírica, incidentes vasculares cerebrales, cirrosis hepática o trastornos gastrointestinales que incluyen trastornos del tránsito intestinal.

65

Además, un compuesto de la presente invención puede ser útil como un agente para la retirada de un tratamiento crónico, dependencia del alcohol o toxicomanía (por ejemplo, un opiáceo, barbiturato, marihuana, cocaína, Anfetamina, fenciclidina, un agente alucinógeno, un compuesto de benzodiazepina y similares).

- 5 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 (abandono del tabaquismo o dependencia de la nicotina).

- 10 Además, un compuesto de la presente invención puede ser útil para el tratamiento de una dolencia relacionada con enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, diabetes, tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno en el metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, depresión, ansiedad, farmacodependencia, y drogodependencia.

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

Mientras tanto, los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que pueden ser útiles como antagonista selectivo de los receptores CB1 periféricos desde el punto de vista de su baja penetración en el cerebro.

- 20 El compuesto de la presente invención se puede utilizar clínicamente tanto en forma libre como en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. 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 compuesto de la presente invención tiene un(os) grupo(s) carboxilo y similares en su molécula, los ejemplo de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales con una base tal como un metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio) o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio).

- 25 El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluye tanto una sal intramolecular como uno de sus aditivos, y de sus solvatos o hidratos.

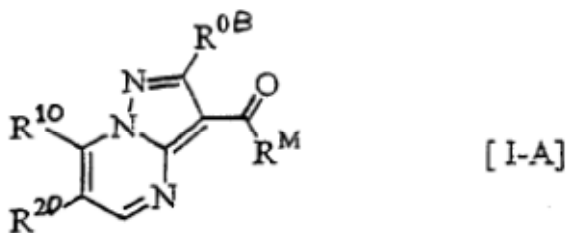
- 30 La dosis del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede variar de acuerdo con las rutas de administración, y las edades, pesos y dolencias de los pacientes. Por ejemplo, cuando se administra en una preparación de inyección, se encuentra normalmente en 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 una preparación oral, está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día, preferentemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg/día.

- 35 Un compuesto de la presente invención puede ser también útil como tratamiento auxiliar, adicional o suplementario del tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados. El tratamiento auxiliar, adicional o suplementario significa la administración concomitante o secuencial de un compuesto de la presente invención a un paciente que ha recibido ya la administración de, que está recibiendo la administración de, o que recibirá la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de las dolencias indicadas, por ejemplo, uno o más agentes antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos conocidos.

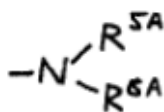
- 40 El compuesto de la presente invención puede prepararse mediante los siguientes métodos pero no debe considerarse como limitante de los anteriores.

(Método A).

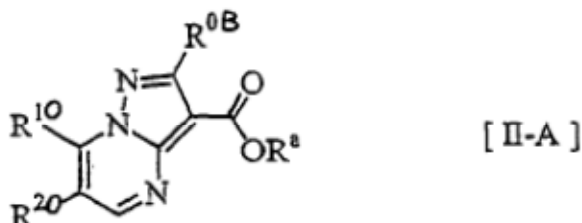
- 45 Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto que tiene la siguiente fórmula [I-A]:



donde R<sup>M</sup> es un grupo de fórmula



donde  $R^{5A}$  y  $R^{6A}$  son como se ha definido anteriormente



[ II-A ]

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



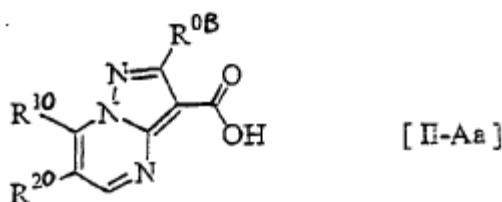
10 donde  $R^M$  es el mismo que se ha definido anteriormente o una de sus sales.

Cuando  $R^a$  es un átomo de hidrógeno, se puede llevar a cabo la reacción antes mencionada en un disolvente en presencia de un agente de condensación, y en presencia o ausencia de un agente de activación y una base. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente 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 dicitclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC HCl), difenilfosforil azida (DPPA), carbonildiimidazol (CDI), dietilcianofosfonato (DEPC), diisopropilcarbodiimida (DIPCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), carbonilditriazol, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida), N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (PyBroP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de cloro-1,1,3,3-tetrametiluronio (ACTU) y similares. Los ejemplos del agente de activación incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetlaminopiridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), hidroxieftalimida (HOPht), pentafluorofenol (Pfp-OH), 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilpoliestireno (PS-HOBt) y similares. La base incluye, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) y similares.

En el procedimiento anteriormente mencionado, se puede usar el compuesto [II-A] en una cantidad de 0,33 a 1,5 moles, preferentemente de 0,5 a 1,2 moles por mol del compuesto [III]. Se puede usar el agente de condensación en una cantidad de 1,0 a 3,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,2 moles por mol del compuesto [II-A] o [III]. Se puede usar la base en una cantidad de 1,0 a 3,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,2 moles por mol del compuesto [II-A] o [III]. Se puede usar el agente de activación en una cantidad de 0,01 a 2,0 moles, preferentemente de 0,1 a 1,0 moles por mol del compuesto [II-A] o [III]. Se puede llevar a cabo la reacción de 0 a 150° C, preferentemente de 20 a 80° C.

35 Cuando  $R^5$  en el compuesto [II-A] es un átomo de hidrógeno, se puede preparar el compuesto [I-A] convirtiendo el compuesto [II-A] en un derivado reactivo correspondiente (por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido mixto) y a continuación hacer reaccionar dicho derivado reactivo con el compuesto [III] en presencia de la base en o sin el disolvente.

40 Cuando  $R^a$  en el compuesto [II-A] es un grupo alquilo o un grupo bencilo, también se puede llevar a cabo el presente procedimiento A convirtiendo el compuesto de éster en un compuesto de ácido carboxílico correspondiente de la siguiente fórmula [II-Aa]:



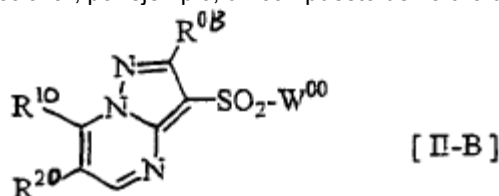
[ II-Aa ]

45 donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente de una manera convencional tales como hidrólisis, acidólisis con ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares o hidrogenación y a

continuación hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico [II-Aa] con el compuesto [III] de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

(Método B)

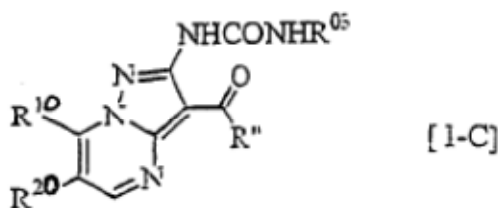
- 5 Entre los compuestos de la presente invención, se puede preparar un compuesto donde E es un grupo de la fórmula:  $-\text{SO}_2-$ (compuesto [I-B]) haciendo reaccionar, por ejemplo, un compuesto de haluro de sulfonilo de la fórmula [II-B]:



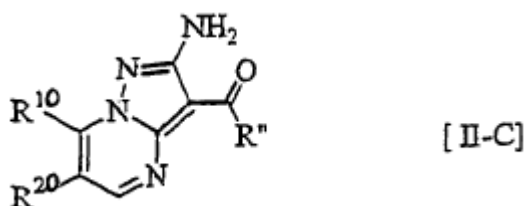
- 10 donde  $W^{00}$  es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente con el compuesto de amina [III]. La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente la reacción, tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares. Los ejemplos de las bases incluyen piridina, trietilamina, diisopropiltilamina y similares. Se puede usar el compuesto de amina [III] en una cantidad de 0,5 a 5,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,5 moles por mol del compuesto [II-B]. Se puede usar la base en una cantidad de 1,0 a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 a 1,5 moles por mol del compuesto [II-B]. Se puede llevar a cabo la reacción de -10 a 100° C, preferentemente de 0 a 40° C.

(Método C)

- 20 Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto de la siguiente fórmula [I-C]:



- 25 donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula [II-C]



donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente con un compuesto de isocianato de alquilo de la siguiente fórmula:

- 30  $\text{R}^{03}\text{NCO}$

donde el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente sin el disolvente. Se puede usar el compuesto de isocianato de alquilo, dejándolo para su función como disolvente, en un exceso de moles por mol del compuesto [II-C]. Se puede llevar a cabo la reacción de 20 a 120° C, preferentemente de 50 a 90° C. Entre tanto, se pueden usar otros disolventes tales como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en la reacción.

- 35 Se puede preparar también el compuesto objetivo de la presente invención convirtiendo, por ejemplo, el(los) sustituyente(s) en  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{20}$  y similares de dicho compuesto tal como se han obtenido anteriormente en el(los) otro(s) sustituyente(s) deseado(s). Se pueden seleccionar los procedimientos de conversión intramolecular de acuerdo con los tipos de sustituyentes objetivo, y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en los siguientes métodos (a) a (h).

Método (a): se puede obtener un compuesto que tiene un grupo ciano (o un grupo que contiene ciano) como sustituyente haciendo reaccionar el compuesto correspondiente que tiene un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo (o un grupo que contiene halógeno o alquilsulfonilo) como un sustituyente con un compuesto de



5 cianuro (por ejemplo, cianuro de cinc, cianuro de cobre, cianuro de trimetilsililo, cianuro de potasio y similares) en presencia o ausencia de un catalizador, una base y un aditivo. Los ejemplos de bases incluyen trietilamina, N-metilpiperidina, diisopropiletilamina y similares. Los ejemplos de dichos catalizadores incluyen un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tris (dibencilideno-acetona) dipaladio, trans-diclorobis-(triciclohexilfosfina) paladio, tetrakis-(trifenilfosfina) paladio y similares, un catalizador de níquel tal como dibromobis-(trifenilfosfina) níquel, y similares. Los ejemplos de aditivos incluyen un compuesto de fosfina tal como 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil racémico, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(díciclohexil-fosfino) bifenilo, 2-diclonexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)bifenilo, triterc-butilfosfina y similares.

10 Método (b): Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo alquilamino o un grupo cicloalquilamino (o un grupo alquilamino o que contiene cicloalquilamino) como un sustituyente con una mono o dialquilamina o una cicloalquilamina en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador, un aditivo y una base. Los ejemplos del catalizador pueden ser los compuestos de paladio o compuestos de cobre utilizados en el método (a). Los ejemplos del aditivo pueden ser los compuestos de fosfina en el Método (a). los ejemplos de la base incluyen acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio y similares.

15 Método (c): Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo alquiloxi (o un grupo que contiene alquiloxi) como sustituyente, haciendo reaccionar, por ejemplo un compuesto correspondiente que tiene un grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) como sustituyente con un haluro de alquilo en un disolvente, o (ii) haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un 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 de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, y similares) o un agente de activación (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo y similar) y en presencia de una fosfina trisustituida o (iii) haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo alquilsulfonilo (o un grupo que contiene alquilsulfonilo) como un sustituyente con un alcóxido de metal alcalino en un disolvente adecuado.

20 Método (d): Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo alquilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo (o un grupo alquilsulfonilo o que contiene alquilsulfonilo) como un sustituyente haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo alquiltio (o un grupo que contiene alquiltio) como un sustituyente con un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado.

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

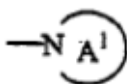


35 donde  $R^x$  es el mismo que se ha definido anteriormente o uno de sus derivados reactivos (por ejemplo, un anhídrido de ácido correspondiente o un haluro de ácido correspondiente). La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base tal como trietilamina y similar 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 eliminar, de acuerdo con el tipo de dicho grupo acilo, de una manera convencional tal como un tratamiento ácido o una hidrogenación catalítica.

40 Método (f): Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido de fórmula:  $-CON(R^e)(R^f)$  (o un grupo que contiene carbamoilo sustituido o no sustituido) como sustituyente haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo carboxilo o un grupo alquiloicarbonylo (o un grupo que contiene carboxilo o alquiloicarbonylo) como un sustituyente con un compuesto de amina de fórmula:  $HN(R^e)(R^f)$  tal como amoníaco, una mono o dialquilamina y similares, en un disolvente adecuado.

45 Método (g): Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo alquilcarbonilamino (o un grupo que contiene alquilcarbonilamino) como un sustituyente haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo amino (o un grupo que contiene amino) como sustituyente con un isocianato de alquilo en un disolvente adecuado.

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



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



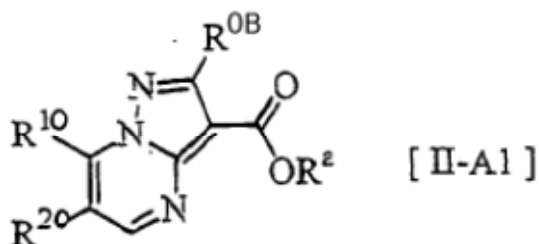
60 donde  $X^{01}$  y  $X^{02}$  son un átomo de halógeno y  $Alk^1$  es un grupo alquileo en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio y en presencia o ausencia de un aditivo tal como yoduro de sodio. Los ejemplos de dicho grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno incluyen un grupo 1-piperolidinilo, un grupo 1-piperidinilo y similares.

Método (i). Se puede obtener un compuesto que tiene un grupo carboxilo (o un grupo que contiene carboxi) como un sustituyente tratando un compuesto correspondiente que tiene un grupo hidroximetilo (o un grupo que contiene hidroximetilo) como un sustituyente con un agente oxidante tal como dicromato de piridinio en un disolvente adecuado.

5 Si es necesario, los compuestos de la presente invención obtenidos en los Procedimientos anteriormente mencionados se pueden convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una manera convencional.

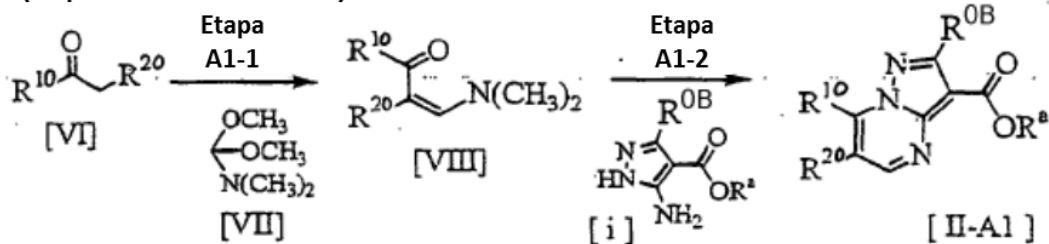
10 [Preparación del compuesto intermedio)

(i) Entre los compuestos intermedios [II-A] de la presente invención, un compuesto de la siguiente fórmula [II-A1]:

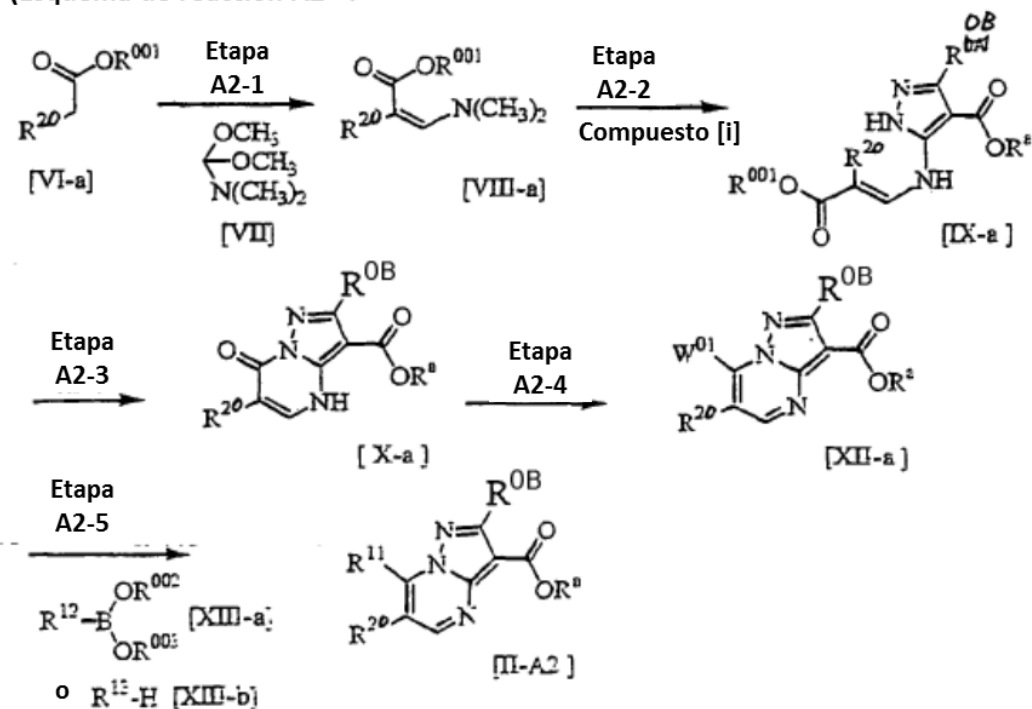


15 donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente se pueden preparar de una manera tal como se describe en la siguiente reacción, esquema A1 a A3.

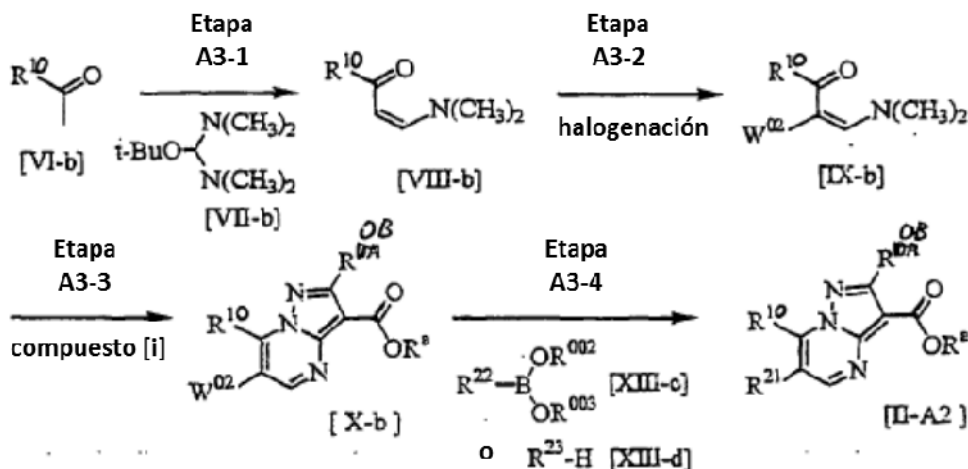
(Esquema de reacción A1)



(Esquema de reacción A2)



## (Esquema de reacción A3)



En los esquemas de reacción A1 a A3 anteriormente mencionados, R<sup>001</sup> es un grupo alquilo, R<sup>11</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, R<sup>12</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R<sup>13</sup> y R<sup>23</sup> son cada uno un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, R<sup>002</sup> y R<sup>003</sup> son iguales o diferentes y cada átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o ambos combinan entre sí para formar un grupo alquileno, t-Bu es un grupo terc-butilo, W<sup>01</sup> y W<sup>02</sup> son cada uno un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Los ejemplos del grupo arilo en R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> incluyen un grupo arilo mono o bicíclico de 6 a 10 miembros tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo. Entre ellos, es preferible un grupo fenilo.

Los ejemplos de grupo heteroarilo en R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> incluyen un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de uno a tres heteroátomo(s) seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Entre ellos, es preferible un grupo furilo, un grupo tienilo o un grupo piridilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno en R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> incluyen un grupo heteromonocíclico alifático de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente además uno a dos heteroátomo(s) seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Entre ellos, es preferible un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidilo, un grupo morfolino o un grupo tiomorfolino.

Cada uno del grupo arilo, grupo heteroarilo o grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno en R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> puede estar sustituido por uno a tres grupo(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno a tres átomo(s) de halógeno, u grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno a tres átomo(s) de halógeno y un grupo alquilsulfonilo.

El grupo alquileno formado combinado R<sup>002</sup> con R<sup>003</sup> puede ser un grupo alquileno C<sub>2-6</sub> tal como un grupo etileno, grupo trimetileno o grupo 1,1,2,2-tetrametiltileno. El ejemplo del sustituyente de dicho grupo alquileno incluye un grupo alquilo tal como un grupo metilo.

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

## Etapa A1-1:

Se puede llevar a cabo la reacción del compuesto [VI] con el compuesto [VII] en un disolvente adecuado con calentamiento. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente la reacción, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, 2,2-dicloroetano, tolueno, xileno y similares. Se puede usar el compuesto [VII] en una cantidad de 1,0 a 10 moles, preferentemente 1 a 3,0 moles por mol del compuesto [VI]. La reacción se puede llevar a cabo de 50 a 200° C, preferentemente de 85 a 150° C.

## Etapa A1-2:

Se puede llevar a cabo la reacción del compuesto [VIII] con el compuesto [I] en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de bases incluyen piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, dimetilamina y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tal como ácido acético, metanol, etano, isopropanol, etilenglicol y similares. Se puede usar el compuesto [I] en una

cantidad de 0,5 a 2,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,2 moles por mol del compuesto [VIII]. Se puede usar la base en una cantidad de 0,01 a 2,0 moles, preferentemente de 0,1 a 1,0 moles por mol del compuesto [VIII]. Se puede llevar a cabo la reacción a 50 a 150° C, preferentemente 70 a 100° C.

- 5 Además, se puede llevar a cabo la presente reacción en un disolvente en presencia o ausencia de un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido acético, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tal como ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol y similares. Se puede usar el compuesto [I] en una cantidad de 0,5 a 2,0 moles, preferentemente de 0,8 a 1,2 moles por mol del compuesto [VIII]. Se puede usar el ácido en una cantidad de 0,1 a 10  
10 3,0 moles, preferentemente 0,3 a 1,0 moles por mol del compuesto [VIII]. Se puede llevar a cabo la reacción a 0 a 150° C, preferentemente 60 a 100° C.

Etapa A2-1:

- 15 Se puede llevar a cabo la reacción del compuesto [VI-a] con el compuesto [VII] de la misma manera que la descrita en la Etapa A1-1.

Etapa A2-2:

- 20 Se puede llevar a cabo la reacción del compuesto [VIII-a] con el compuesto [I] de la misma manera que la descrita en la Etapa A1-2. Además, se puede obtener el compuesto [X-a] sin llevar a cabo la siguiente etapa A2-3, cuando la presente reacción se lleva a cabo en presencia de ácido acético.

Etapa A2-3:

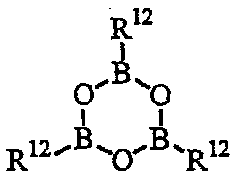
- 25 Se puede llevar a cabo la ciclación intramolecular del compuesto [IX-a] en un disolvente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tal como etanol, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N, N-dimetilformamida y similares. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina y similares. Se puede usar la base en una cantidad de 0,1 a 10,0 moles, preferentemente de 1,2 a 3,0 moles por mol del compuesto [ix-a]. Se puede llevar a cabo la reacción a 30 a 150° C, preferentemente 60 a 100° C.

Etapa A2-4:

- 35 Se puede llevar a cabo la conversión del compuesto [X-a] al compuesto [XII-a] en un disolvente en presencia de un agente halogenante y en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tal como acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida y similares. Los ejemplos de agente halogenante incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo y similares. Se puede usar el agente halogenante en una cantidad de 1,1 a 5,0 moles, preferentemente de 1,2 a 1,5 moles por mol del compuesto [X-a]. Se puede usar la base en una cantidad de 1,2 a 10,0 moles, preferentemente de 1,5 a 2,0 moles por mol del compuesto [X-a]. se puede llevar a cabo la reacción a 50 a 200° C, preferentemente 80 a 150° C.

Etapa A2-5:

- 45 (1) se puede llevar a cabo la reacción del compuesto [XII-a] con el compuesto de ácido borónico [XIII-a] en un disolvente en presencia de un catalizador y una base. Los ejemplos del compuesto de ácido borónico [XIII-a] incluyen un compuesto donde  $R^{002}$  y  $R^{003}$  son cada uno un átomo de hidrógeno tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, y similares, o  $R^{002}$  y  $R^{003}$  se combinan entre sí para formar un grupo alquileo tal como un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo 1,1,2,2-tetrametiletieno y similares. Entre ellos, un ejemplo preferible incluye un compuesto [XIII-a] donde  $R^{002}$  y  $R^{003}$  son cada uno un átomo de hidrógeno o un compuesto de boroxina correspondiente de la siguiente fórmula



- 55 en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tales como dioxano, tolueno, dimetoxietano, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, agua y similares. Los ejemplos de catalizador incluyen una catalizador de paladio tal como tetrakis (trifenil-fosfina) paladio (0), paladio (II) acetato, bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II), dicloruro de bis(tritolilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)
- 60

ferroceno]paladio (II), un catalizador de níquel tal como dicloruro de 1,3-bis(difenilfosfina) propano níquel (II) o dicloruro de bis(trifenilfosfina) níquel (II) y similares. Los ejemplos de la base incluyen fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, fluoruro de potasio, trietilamina, cloruro de litio. 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 mol de 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 mol de 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 mol de compuesto [XII-a]. La reacción se puede llevar a cabo de 20 a 150°C, preferentemente de 60 a 120°C.

(2) La reacción del compuesto [XII-a] con el compuesto heterocíclico [XIII-b] que contiene nitrógeno se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tales como N,N-dimetilformamida, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano y similares. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, fluoruro de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina y similares. El compuesto [XIII-b] se puede usar en una cantidad de 0,8 to 5,0 moles, preferentemente 1,0 to 1,5 moles por mol de compuesto [XII-a]. La base se puede usar en una cantidad de 1,0 to 10,0 moles, preferentemente 2,0 to 5,0 moles por mol de compuesto [XII-a]. La reacción se puede llevar a cabo de 80 to 200°C, preferentemente 120 to 180°C.

#### Etapa A3-1:

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

#### Etapa A3-2:

La halogenación del compuesto [VIII-b] se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de un agente halogenante y en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción, tales como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, ácido acético, tetrahidrofurano y similares. Los ejemplos de agente halogenante incluyen bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y similares. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. El agente halogenante se puede usar en una cantidad de 0,5 to 10,0 moles, preferentemente 1,0 to 3,0 moles por mol de compuesto [VIII-b]. La reacción se puede llevar a cabo de -40 to 100°C, preferentemente -5 to 20°C.

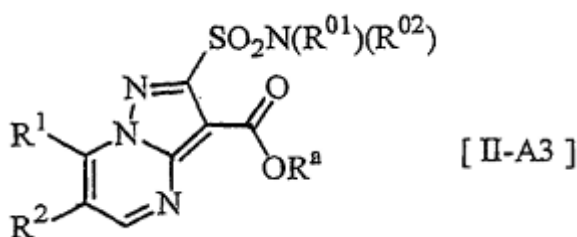
#### Etapa A3-3:

La reacción del compuesto [IX-b] con el compuesto [I] se puede llevar a cabo de la misma forma que se ha descrito en la Etapa A1-2.

#### Etapa A3-4:

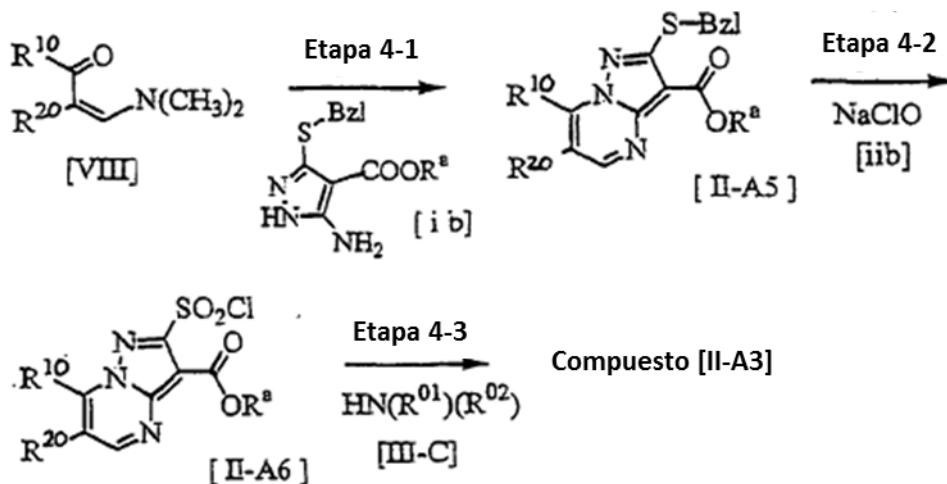
La reacción del compuesto [X-b] con el compuesto de ácido borónico [XIII-c] o el compuesto heterocíclico [XIII-b] que contiene nitrógeno [XIII-d] se puede llevar a cabo de la misma forma que se ha descrito en la Etapa A2-5 (1) o (2), respectivamente.

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



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción A4.

(Esquema de reacción A4)



5 En el esquema de reacción anterior, Bzl es un grupo bencilo y el resto de los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Cada reacción descrita en el esquema A4 anteriormente mencionado se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la forma ilustrada a continuación.

10

Etapa A4-1.

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma forma que se ha descrito en la Etapa A1-2.

15

Etapa A4-2:

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

20

Etapa A4-3:

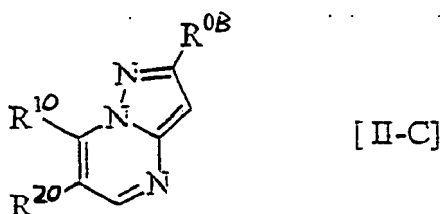
25 La reacción del compuesto [II-A6] con el compuesto [III-C] se puede llevar a cabo de la misma forma que se ha descrito en el Método B.

(iii) Entre los compuestos intermedios [II-A], se puede preparar un compuesto donde  $R^0$  es un grupo hidroxialquilo, por ejemplo, tratando el correspondiente compuesto en el  $R^0$  es un grupo alquilo con un agente bromante tal como N-bromosuccinimida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, y haciendo reaccionar a continuación el producto así obtenido con un compuesto de acetato tal como acetato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida y tratando posteriormente el producto de reacción con una base (por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio) en un disolvente tal como una mezcla de etanol y tetrahidrofurano.

30

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

35



40 en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente con un compuesto halosulfonato de fórmula [XIV]:

Hal-SO<sub>3</sub>H

[IV]

donde Hal es un átomo de halógeno en un disolvente tal como cloroformo y tratando a continuación el producto de reacción con un agente halogenante (por ejemplo, haluro de tionilo tal como cloruro de tionilo)-

5 En la totalidad de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, el "átomo de halógeno" significa átomo de flúor, cloro, yodo o bromo. El "grupo alquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 1 to 6 átomos de carbono. El "grupo cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 7 átomos de carbono. El "grupo alquileo" significa un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

### Ejemplos

15 Los compuestos de la presente invención se han ilustrado con más detalle en los siguientes ejemplos que no deben considerarse como limitantes de la misma.

#### Ejemplos B1

20 (1) A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia B3 (70 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una disolución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (gel de sílice-NH Chromatorex, disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 a 30/70) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-(N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]pirimidina (75 mg, rendimiento: 100%) como un polvo incoloro.

25 MS (APCI) m/z; 505/507 [M+H]<sup>+</sup>  
 (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa (1) anterior (524 mg) en etanol/tetrahidrofurano (7 ml/7 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,04 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó ligeramente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se concentró a vacío y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo [1,5-a]pirimidina (543 mg) como un producto bruto.

35 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-pirazolo [1,5-a]pirimidina (29 mg) como un polvo de color amarillo claro.

MS (APCI) m/z; 545/547 [M+H]<sup>+</sup>

40

#### Ejemplo B3

Al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B3 (600 mg) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió una disolución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (1,17 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (De gel de sílice-NH Chromatorex, disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 to 0/100) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (566 mg, rendimiento: 93%) como un polvo incoloro.

50 MS (APCI) m/z; 519/521 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo B5

55 A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia B7 (40 mg) en cloroformo (2 ml) se añadió isocianato de etilo (1 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y cloroformo. Tras agitar, la capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 to 60/40) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-(3-etilureido)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (33,3 mg, rendimiento: 72%) como un sólido de color amarillo claro.

60 MS (APCI)m/z; 537/539 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplos B6 to B24

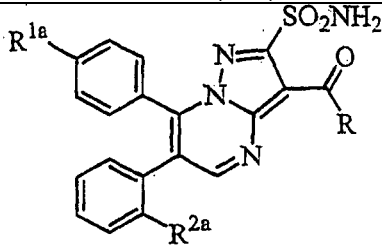
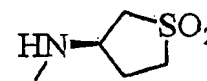
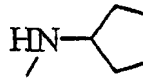
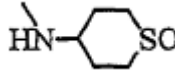
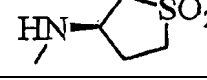
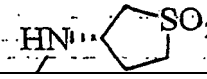
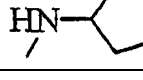
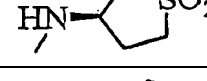
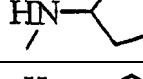
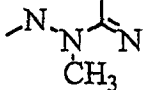
65 Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo B2-(2) para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 23.

Tabla 23 (N° I)

Nros. Ej.	-N (R <sup>01</sup> ) (R <sup>02</sup> )	R	Propiedades fisicoquímicas etc.
B6	-NHCH <sub>3</sub>		en polvo MS(APCI): 594/596 [M+H] <sup>+</sup>
B7	-NHCH <sub>3</sub>		en polvo MS (APCI): 544/546 [M+H] <sup>+</sup>
B8	-NHCH <sub>3</sub>		en polvo MS (APCI): 582/584 [M+H] <sup>+</sup>
B9	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 608/610 [M+H] <sup>+</sup>
B10	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 558/560 [M+H] <sup>+</sup>
B11	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 559/561 [M+H] <sup>+</sup>
B12	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 596/598 [M+H] <sup>+</sup>
B13	-NH <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 580/582 [M+H] <sup>+</sup>
B14	-NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 531/533 [M+H] <sup>+</sup>
B15	-NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 568/570 [M+H] <sup>+</sup>



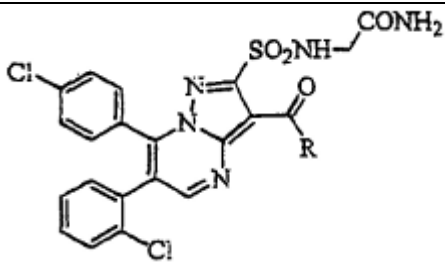
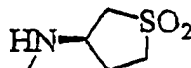
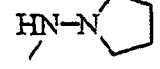
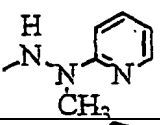
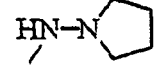
Tabla 23 (N° 2)

				
Nros. Ej.	R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R	Propiedades fisicoquímicas etc.
B16	Cl	Cl		en polvo MS (APCI): 580/582 [M+H] <sup>+</sup>
B17	Cl	Cl		en polvo MS(APCI): 530/532 [M+H] <sup>+</sup>
B18	Cl	Cl		en polvo MS (APCI): 594/596 [M+H] <sup>+</sup>
B19	CF <sub>3</sub>	Cl		en polvo MS(APCI): 614/616 [M+H] <sup>+</sup>
B20	CF <sub>3</sub>	Cl		en polvo MS (APCI): 614/616 [M+H] <sup>+</sup>
B21	CF <sub>3</sub>	Cl		en polvo MS (APCI): 564/566 [M+H] <sup>+</sup>
B22	Cl	CN		en polvo MS(APCI): 571/573 [M+H] <sup>+</sup>
B23	Cl	CN		en polvo MS (APCI): 521/523 [M+H] <sup>+</sup>
B24	Cl	CN		en polvo MS (APCI): 559/561 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos B25 to B28

- 5 Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo B2 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 24.

Tabla 24

		
Nros. Ej.	R	Propiedades fisicoquímicas etc.
B25		en polvo MS (APCI): 637/639 [M+H] <sup>+</sup>
B26		en polvo MS (APCI): 587/589 [M+H] <sup>+</sup>
B27		en polvo MS (APCI): 625/627 [M+H] <sup>+</sup>
B28		en polvo MS (APCI): 588/590 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo B29

- 5 (1) Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo B1-  
(3) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metoxicarbonilciclohexil)carbamoil]-2-(N-metilsulfamoil)-  
pirazolo[1,5-a]pirimidina (185 mg) como un polvo de color amarillo claro.  
MS (APCI) m/z; 616/618 [M+H]<sup>+</sup>
- 10 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (182 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el  
Ejemplo de referencia AA4-(2) para dar 3-[N-(1-carboxiciclohexil)-carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-  
metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,6 mg) en forma de polvo.  
MS (APCI) m/z; 602/604 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo B30

- 15 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B5 (35 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia  
B10 (17,5 mg) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 3-[N-(1-  
carbamoilciclohexil) carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (3,6 mg,  
rendimiento: 8%) como un polvo incoloro. MS (APCI)m/z; 587/589 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo B31

- 25 (1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia AA6-(1) (200 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo  
de referencia B11 (137 mg) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1  
para dar 2-amino-3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-  
trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (82 mg, rendimiento: 29%) como un polvo de color amarillo claro.  
MS (APCI)m/z; 607/609 [M+H]<sup>+</sup>
- 30 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (39' mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el  
Ejemplo B5 para dar 3-[N-(4-carbamoil-1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-il)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-2-(3-etilureido)-7-  
(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (15 mg, rendimiento: 34%) como un polvo de color amarillo claro.  
MS (APCI)m/z; 678/680 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo B32

- 35 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B17 (500 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en  
el Ejemplo de referencia AA1 y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma forma que se ha  
descrito en el Ejemplo de referencia AA41-(2) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil-3-[N-(4-  
metil-1,1-dioxotetrahidropiran-4-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (498 mg) como un polvo de color amarillo claro.

MS (APCI)m/z; 593/595 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo B33

- 5 A una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo B32 (335 mg) en dimetilformamida (3,5 ml) se añadió dicromato de piridinio (1,28 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con cloroformo/metanol (9/1). El licor madre se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y a lo anterior se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se
- 10 concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 to 85/15) para dar 2-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidropiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (245 mg, rendimiento: 71%) como un sólido incoloro.

NS (APCI) m/z; 607/609 [M+H]<sup>+</sup>

15

Ejemplo B34

- El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B17 (45 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)-carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-
- 20 (hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina(29 mg, rendimiento: 50%) como un polvo incoloro.

MS (APCI)m/z; 572/574 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplos B35 to B38

- 25 El compuesto obtenido en el Ejemplo B33 y el correspondiente compuesto aminado se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA5 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 25.

Tabla 25

Nros. Ej.	R <sup>t</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B35	NH <sub>2</sub>	en polvo MS (APCI): 606/608 [M+H] <sup>+</sup>
B36	-NHCH <sub>3</sub>	en polvo MS(APCI): 620/622 [M+H] <sup>+</sup>
B37	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	en polvo MS (APCI): 634/636 [M+H] <sup>+</sup>
B38	-NH-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	en polvo MS (APCI): 649/651 [M+H] <sup>+</sup>

30 Ejemplos B39 to B51

Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia AA1 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 26.

Tabla 26 (N° 1)

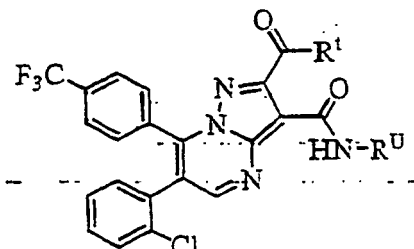
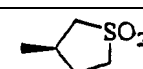
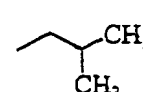
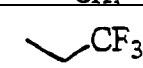
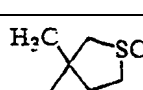
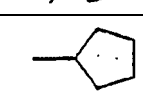
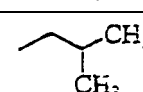
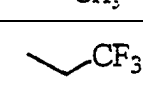
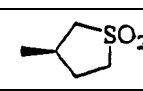
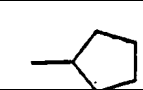
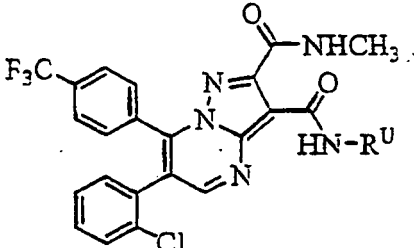
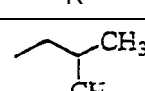
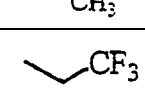
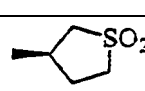
			
Nros. Ej.	R <sup>t</sup>	R <sup>u</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B39	NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 578/580 [M+H] <sup>+</sup>
B40	NH <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 516/518 [M+H] <sup>+</sup>
B41	NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 542/544 [M+H] <sup>+</sup>
B42	NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 592/594 [M+H] <sup>+</sup>
B43	NH <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 528/530 [M+H] <sup>+</sup>
B44	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS (APCI): 544/546 [M+H] <sup>+</sup>
B45	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 570/572 [M+H] <sup>+</sup>
B46	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 606/608 [M+H] <sup>+</sup>
B47	-N(CH <sub>3</sub> )		en polvo MS(APCI): 556/558 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 26 (N° 2)

		
Nros. Ej.	R <sup>u</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B48		en polvo MS (APCI): 530/532 [M+H] <sup>+</sup>
B49		en polvo MS (APCI): 556/558 [M+H] <sup>+</sup>
B50		en polvo MS (APCI): 592/594 [M+H] <sup>+</sup>

Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B51		en polvo MS (APCI) : 542/544 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos B52 to B53

5 Los correspondientes materiales de partida se han creado de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia AA41 para dar los siguientes compuestos.

Ejemplo B52:

10 2-Carbamoil-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-5-[N-(1,1-dioxo-tiaciclobutan-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a] pirimidina (en polvo) MS (APCI)m/z; 564/566 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo B53:

15 6-(2-Clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil-3-[N-(1,1-dioxotiaciclobutan-3-il)-carbamoil]pirazolo[1,5-a] pirimidina (en polvo) MS (APCI)m/z; 551/553 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplos B54 to B120

20 Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia AA1 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 27.

Tabla 27 (N° 1)

Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B54		en polvo MS (APCI): 566/568 [M+H] <sup>+</sup>
B55		en polvo MS (APCI): 579/581 [M+H] <sup>+</sup>
B56		en polvo MS (APCI): 554/556 [M+H] <sup>+</sup>
B57		en polvo MS (APCI): 516/518 [N+H] <sup>+</sup>
B58		en polvo MS (APCI): 580/582 [M+H] <sup>+</sup>

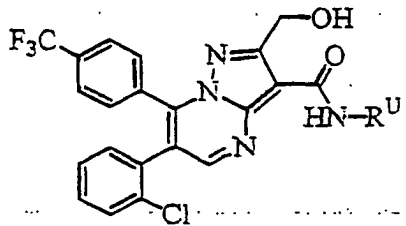
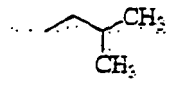
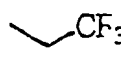
		
Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B59		en polvo MS (APCI): 503/505 [M+H] <sup>+</sup>
B60		en polvo MS (APCI): 529/531 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (N° 2)

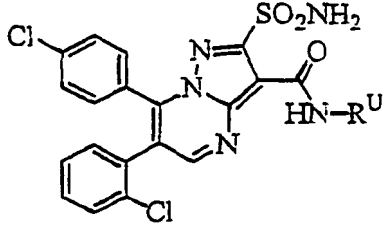

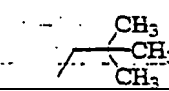
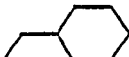
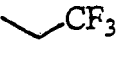
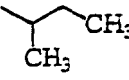

		
Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B62		en polvo MS(APCT): 501/503 [M+H] <sup>+</sup>
B64		en polvo MS (EST) : 532 [M+H] <sup>+</sup>
B65	CH <sub>3</sub>	en polvo MS(ESI): 476 [M+H] <sup>+</sup>
B66		en polvo MS(ESI): 558 [M+H] <sup>+</sup>
B67		en polvo MS(ESI): 544 [M+H] <sup>+</sup>
B68		en polvo MS(ESI): 518 [M+H] <sup>+</sup>
B69		en polvo MS(ESI): 508 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (N° 3)

Nros. Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B70	Cl		en polvo MS(ESI): 526 [M+H] <sup>+</sup>
B71	Cl		en polvo MS(ESI): 534 [M+H] <sup>+</sup>
B73	Cl		en polvo MS(APCI) : 516/518 [M+H] <sup>+</sup>
B74	Cl		en polvo MS (APCI) : 516/518 [M+H] <sup>+</sup>
B75	F		en polvo MS (APCI) : 564/566 [M+H] <sup>+</sup>
B76	CHF <sub>2</sub>		en polvo MS(APCI): 534/536 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (N° 4)

Nros. Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B77			En polvo MS (APCI): 536/538 [M+H] <sup>+</sup>
B78			En polvo MS(APCI): 562/564 [M+H] <sup>+</sup>
B79			En polvo MS(APCI): 598/600 [M+H] <sup>+</sup>
B80			En polvo MS(APCI): 549/551 [M+H] <sup>+</sup>
B81			En polvo MS(APCI): 505/507 [M+H] <sup>+</sup>

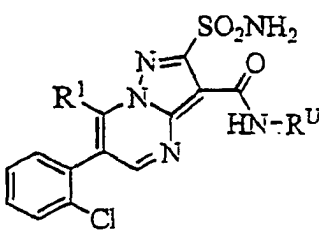
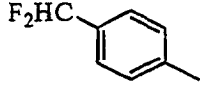
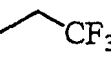
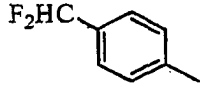
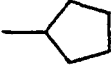
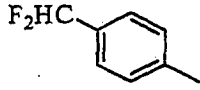
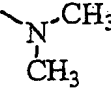
			
Nros. Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B82			En polvo MS(APCI): 560/562 [M+H] <sup>+</sup>
B83			En polvo MS(APCI): 546/548 [M+H] <sup>+</sup>
B84			en polvo MS(APCI): 521/523 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (Nº 5.)

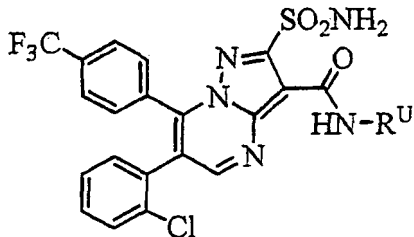
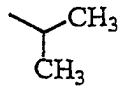
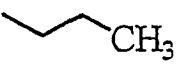
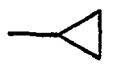
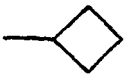
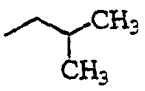
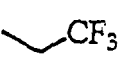
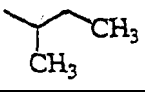
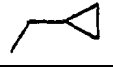
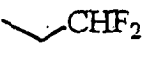
		
Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B85		en polvo MS(ESI): 538 [M+H] <sup>+</sup>
B86		en polvo MS(ESI): 538 [M+H] <sup>+</sup>
B87		en polvo MS(ESI): 536 [M+H] <sup>+</sup>
B88		en polvo MS(ESI): 550 [M+H] <sup>+</sup>
B90		en polvo MS (ESI) : 552 [M+H] <sup>+</sup>
B91		en polvo MS (ESI) : 578 [M+H] <sup>+</sup>
B92		en polvo MS (ESI) : 552 [M+H] <sup>+</sup>
B93		en polvo MS (ESI) : 550 [M+H] <sup>+</sup>
B94		en polvo MS (ESI) : 560 [M+H] <sup>+</sup>



Tabla 27 (N° 6)

Nros. Ej.	-NR <sup>V</sup> R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B98		En polvo MS(ESI) : 550 [M+H] <sup>+</sup>
B99		En polvo MS(APCI): 524/526 [M+H] <sup>+</sup>
B100		En polvo MS(APCI): 602/604 [M+H] <sup>+</sup>
B101		En polvo MS(APCI): 629/631 [M+H] <sup>+</sup>
B102		En polvo MS (APCI) : 615/617 [M+H] <sup>+</sup>
B103		En polvo MS(APCI): 565/567 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (N° 7)

Nros. Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B109	CH <sub>3</sub>		En polvo MS (APCI) : 524/526 [M+H] <sup>+</sup>
B110	CH <sub>3</sub>		En polvo MS(APCI): 498/500 [M+H] <sup>+</sup>
B111	CH <sub>3</sub>		En polvo MS(APCI): 510/512 [M+H] <sup>+</sup>

Tabla 27 (N° 8)

Nros. Ej.	R <sub>1</sub>	-NR <sup>V</sup> R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B112			En polvo MS(APCI): 568/570 [M+H] <sup>+</sup>
B113			En polvo MS(APCI): 491/493 [M+H] <sup>+</sup>
B114			En polvo MS(APCI): 517/519 [M+H] <sup>+</sup>
B115			En polvo MS (APCI) : 503/505 [M+H] <sup>+</sup>
B116			En polvo MS(ESI): 502 [M+H] <sup>+</sup>
B117			En polvo MS(ESI): 528 [M+H] <sup>+</sup>
B118			En polvo MS(ESI): 502 [M+H] <sup>+</sup>
B119			En polvo MS (ESI) : 500 [M+H] <sup>+</sup>
B120			En polvo MS (APCI): 552/554 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo B121

- 5 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución de ciclopentilamina (30  $\mu$ l) en tolueno (1,5 ml) se añadió una disolución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A lo anterior se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B21 (76 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 100°C durante 17 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a lo anterior se añadió una disolución acuosa de sal de Rochell
- 10 al 20%. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 to 96/4) para dar 6-(2-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-7-(4-trifluorometil-fenil)-2-ureidopirazolo [1,5-a]pirimidina (48 mg, rendimiento: 59%) en forma de polvo.  
MS (APCI)m/z; 543/545 [M+H]<sup>+</sup>

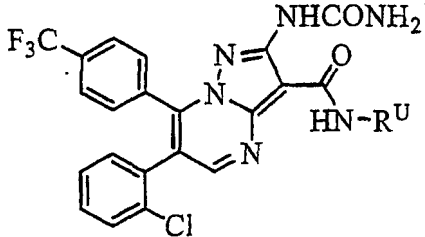
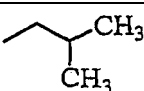
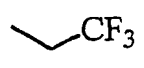
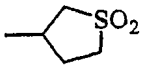
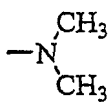
15

Ejemplos B122 to B125

Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo B121 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 28.

20

Tabla 28

		
Nros. Ej.	R <sup>U</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B122		En polvo MS (APCI) : 531/533 [M+H] <sup>+</sup>
B123		En polvo MS (APCI) : 557/559 [M+H] <sup>+</sup>
B124		En polvo MS(APCI): 593/595 [M+H] <sup>+</sup>
B125		En polvo MS(APCI): 518/520 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo de referencia AA1

- 5 A una disolución 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 (1,0 ml que contiene amilano) se añadieron una disolución 0,5 M de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato en cloroformo (0,45 ml contiene amilano), una disolución 0,5 M de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida en N,N-dimetilformamida (0,45 ml) y trietilamina (63 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se
- 10 añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 ml), agua (2 ml) y cloroformo (4 ml), y la mezcla se agitó intensamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml) y salmuera (3 ml) y se concentró a vacío. El
- 15 producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS, columna; XTerra MS C18, disolvente; 10 mM carbonato de amonio/metanol = 40/60 a 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 polvo. MS(ESI)m/z; 490 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia AA4

- 20 (1) A una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1-(4) (300 mg) y clorhidrato de 1-metoxicarbonilciclohexilamina (181 mg) en diclorometano (4 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (179 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (224 mg) y trietilamina (328 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción cloruro de metileno y una
- 25 disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Tras agitar intensamente durante 10 minutos, la capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (gel de sílice-NH Chromatorex, Fuji Silicia Chem., disolvente; hexano/acetato de etilo = 70/30 a 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metoxicarbonilciclohexil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (380 mg; rendimiento: 93 %).
- 30 MS(APCI)m/z; 523/525 [M+H]<sup>+</sup>
- (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1). (200 mg) en etanol (2 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
- 35 noche y a 50°C durante 5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción sucesivamente una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (0,38 ml), salmuera y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; cloroformo/ metanol = 99/1 to 92/8) para dar 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-o-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (180 mg; rendimiento: 92 %) en forma de polvo.
- 40 MS (ADC) m/z; 509/511 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia AA5

5 A una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo A4 (50 mg) y clorhidrato de metilamina (8 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (23 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29 mg) y trietilamina (21  $\mu$ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción cloruro de metileno y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Tras agitar intensamente durante 10 minutos, la capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 100/0 to 95/5) y se trituró para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-[1-(N-metilcarbamoil) ciclohexil]-carbamoil]pirazolo [1,5-a]piridina (25 mg; rendimiento: 61 %).  
10 MS(APCI)m/z; 522/524 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia AA6

15 (1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia A6 (2-amino-6-(2-cloro-fenil)-3-etoxicarbonil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, 3,0 g) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AI-(4) para dar 2-amino-3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de polvo.  
20 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) y 1-(2-piridil)etilamina (73 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo AI 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 polvo.  
(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (59 mg), cloruro de acetilo (156  $\mu$ l), trietilamina (304  $\mu$ l) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 60°C durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C. Tras agitar, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el extracto se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (gel de sílice-NH Chromatorex, disolvente; hexano/acetato de etilo = 50/50 a 30/70) para dar 2-acetilamino-6-(2-clorofenil)-1-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-(2-piridil)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (50,6 mg; rendimiento: 80 %) como un polvo de color amarillo claro.  
25 MS (APCI)m/z; 579/561 [M+H]<sup>+</sup>  
30

Ejemplo de referencia AA41

35 (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 forma que se ha descrito en el Ejemplo A1 para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometil-fenil)-3-[N-(4-metil-tetrahidropiran-4-il)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina (153 mg, rendimiento: 48%) en forma de polvo.  
MS (APCI) m/z; 531/533 [M+H]<sup>+</sup>  
(2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (95 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (75%, 123 mg) con enfriamiento de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. To la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en 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-dioxotetrahidropiran-4-il) carbamoil]-pirazolo [1,5-a]pirimidina (68 mg, rendimiento: 68%) en forma de polvo.  
45 MS(APCI)m/z; 563/565 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia BB4

50 A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia B3 (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una disolución de amoniaco 0,5 M en 1,4-dioxano (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadió al residuo tetrahidrofurano y la mezcla se filtró para eliminar el precipitado. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 to 50/50) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (242 mg, rendimiento: 84%) como un polvo incoloro.  
55 MS (APCI) m/z; 491/493 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia A1

60 (1) A dietil éter (250 ml) se añadió magnesio (6,04 g) y una cantidad catalítica de yodo, y la mezcla se agitó. A lo anterior se añadió gradualmente cloruro de 2-clorobencilo (20,0 g) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora desde el momento en que la temperatura de dicha mezcla comenzó a aumentar. A lo anterior se añadió una disolución de 4-clorobenzonitrilo (18,8 g) en tetrahidrofurano/dietil éter (20 ml/50 ml), y la mezcla se agitó durante  
65 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (150 ml) con enfriamiento 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 capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 40/1 to 20/1) para obtener (2-clorobenzil) (4-clorofenil) metadona (24,40 g; rendimiento: 74 %) en forma de polvo.

MS(APCI)m/z; 265/267 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (6,4 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (6,4 ml) en N, N-dimetilformamida (24 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua a lo anterior, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío para obtener 1-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-3-(N,N-dimetilamino)-2-propen-1-ona en forma de un aceite.

(3) El compuesto obtenido en la etapa (2) anterior se disolvió en ácido acético (8 ml), y al anterior 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. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo. Tras agitar, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 17/3 to 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 polvo.

MS (APCI) m/z; 412/414 [M+H]<sup>+</sup>

(4) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (2,5 g) en etanol (30 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se agitó y se concentró a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío para obtener 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,1 g, rendimiento: 90%) en forma de polvo. MS(APCI)m/z; 384/386 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia A3

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

MS(APCI)m/z; 143 M+H]<sup>+</sup>

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

MS(APCI)m/z; 162 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una disolución 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 temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo/dietil-éter, y a lo anterior se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 4-amino-tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (3,83 g, rendimiento: 39%) como un aceite de color marrón.

MS(APCI)m/z; 176 [M+H]<sup>+</sup>

(4) A una disolución 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. Se añadió a la mezcla de reacción metanol (4 ml) y al anterior se añadió gradualmente resina PL-HCO<sub>3</sub> MP (0,9 g, Polymer Labs.). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo. = 30/70 a 0/100) para dar metil 4-amino-1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-carboxilate (38 mg, rendimiento: 32%) como un sólido incoloro.

MS(ESI)m/z; 208 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia A4

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

MS (APCI) m/z; 202 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia A6

- 5 (1) A una disolución 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. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución acuosa de tiosulfato de sodio a 0°C con agitación, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto 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 polvo.
- 10 (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (10,7 g) en dimetilformamida (120 ml) se añadió azida de sodio (5,3 g), y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción agua. Tras agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en 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%) como un sólido de color amarillo claro.
- 15 (3) A una disolución 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. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 90/10 to 0/100) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(N-trifenilfosforanilidenamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina (11,1g, rendimiento: 77%) como un sólido de color amarillo.
- 20 (4) Una disolución 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 la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en 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%) como un sólido de color amarillo.
- 25 30 MS(APCI)m/z; 461/463 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia A7

- 35 (1) A una disolución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (3,52 g) en terc-butanol (50 ml) se añadieron difenilfosforil azida (7,58 ml) y trietilamina (4,90 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 90/10 to 87/13) para dar 1-metil-1-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclopropano (4,66 g, rendimiento: 77%) como un sólido incoloro.
- 40 MS(APCI)m/z; 172 [M+H]<sup>+</sup>
- 45 (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (4,66 g) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción diisopropil éter, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (2,69 g, rendimiento: 92%) como un sólido incoloro.
- MS(APCI)m/z; 72 [M+H]<sup>+</sup>

50 Ejemplo de referencia A8

- Bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de cloruro de cerio anhidro (5,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una disolución de metil litio 1,04 M en dietil éter (19 ml) con enfriamiento en un baño de hielo seco/acetona durante un periodo de 20 minutos.
- 55 La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y to la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de 2-cianopyridina (685 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de amoniaco al 28% (12,5 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar el precipitado. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 1-metil-1-(2-piridil)etilamina (863 mg) como un aceite de color marrón.
- 60 MS(APCI)m/z; 137 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia A9

- 65 A una disolución de ácido 1-aminociclohexanocarboxílico (600 mg) en tetrahidrofurano-metanol se añadió gota a gota trimetilsilil diazometano (4,2 ml) con enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró a vacío, y al residuo se añadieron sucesivamente dietil éter-hexano (1/1) y una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,05 ml). Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar 1-amino-ciclohexanecarboxilato de metilo (423 mg, rendimiento: 52%) en forma de un polvo de color blanco. MS(APCI)m/z; 158 [M+H]<sup>+</sup>

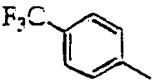
5

#### Ejemplo de referencia A12

Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia A1 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 29.

10

Tabla 29

Ref. Nros. Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>0</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
A12		CH <sub>3</sub>	MS(APCI): 432/434 [M+H] <sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia A14

(1) A una disolución de 2-clorofenilacetato de metilo (10 g) en dimetilformamida (150 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (14,4 ml), y la mezcla se agitó a 85°C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, to la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y agua. Tras agitar, la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (18 ml), y al anterior se añadieron 3-amino-4-etoxicarbonil-1H-pirazol (8,4 g) y piperidina (1,1 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua. La mezcla se agitó y se filtró, y el precipitado resultante se secó para dar 3-[2-(2-clorofenil)-2-metoxycarbonil-vinylamino]-4-etoxicarbonil-1H-pirazol (11,8 g, rendimiento: 62%) en forma de polvo. MS(APCI)m/z; 350/352 [M+H]<sup>+</sup>

(2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (10,7 g) en etanol (250 ml) se añadió carbonato de sodio (3,24 g), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 días. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Al residuo se añadió agua, y la mezcla se agitó y se filtró (dicho procedimiento de filtración se repitió cinco veces). El precipitado resultante se secó para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo-[1,5-a]pirimidina (8,5 g, rendimiento: 87%) en forma de polvo.

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

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

(5) El compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (593 mg) se trató de la misma forma que 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%) como un sólido incoloro MS(APCI)m/z; 371/373 [M+H]<sup>+</sup>

50

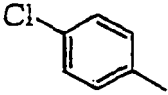
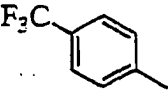
Ejemplo de referencia A14B

A una disolución de metil 2-clorofenilacetato de metilo (25 g) en dimetilformamida (400 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (36 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua. Tras agitar, la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se secó, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con ácido acético (60 ml), y a lo anterior se añadió 3-amino-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirazol (19,7 g). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/diisopropil éter (1/1) y se secaron para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-metil-7-oxo-4,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina (26,0 g) en forma de polvo. MS(APCI)m/z; 332/334 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencias A29 to A30

Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia A6, y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A1-(4) para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 34.

Tabla 34

Ref. Nros. Ej.	R <sub>1</sub>	Propiedades fisicoquímicas etc.
A29		MS(APCI): 399/401 [M+H] <sup>+</sup>
A30		MS(APCI): 433/435 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo de referencia A32

(1) A una disolución de metil 2-piridilacetato de metilo (3,78 g) en ácido acético (15 ml) se añadió gota a gota una disolución acuosa (5 ml) de nitrito de sodio (1,75 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en 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%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 181 [M+H]<sup>+</sup>  
 (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,64 g) en metanol (32 ml) se añadió 10% paladio-carbono (200 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno/50 Parr durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar (amino)(2-piridil)-acetato de metilo (1,52 g, rendimiento: 93%) en forma de un aceite.

MS(APCI)m/z; 167 [M+H]<sup>+</sup>  
 (3) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (659 mg) en cloroformo (10 ml) se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (908 mg) en cloroformo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 85/15 a 60/40) para dar (terc-butoxicarbonilamino) (2-piridil)acetato de metilo (123 mg, rendimiento: 12%) como un aceite de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 267 [M+H]<sup>+</sup>  
 (4) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (122 mg) en metanol (3 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (460 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo y cloruro de amonio (25 mg) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo A5. El producto de reacción resultante se trató adicionalmente de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo de referencia A7-(2) para dar 2-amino-2-(2-piridil)acetamida (92



mg, rendimiento: 89%) como un polvo de color amarillo.  
MS(APCI)m/z; 152 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B1

5 (1) Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (60%, 6,77 g) a dimetilformamida (75 ml). A lo anterior se añadió gota a gota una disolución de cianoacetato de etilo (9,57 g) en dimetilformamida (15 ml) con enfriamiento (temperatura interna: ca. 10°C) durante un periodo de 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A lo anterior se añadió gota a gota una disolución de disulfuro de carbono (5,09 ml) en dimetilformamida (12 ml) con enfriamiento (temperatura interna ≤ 10°C) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a lo anterior se añadió gota a gota una disolución de bromuro de bencilo (20,1 ml) en dimetilformamida (23 ml) con enfriamiento (temperatura interna ≤ 25°C). La mezcla se agitó a 70°C durante 7 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se agitó. Los precipitados se recogieron por filtración y se recristalizó en etanol caliente. Los cristales resultantes se lavaron con etanol frío etanol para dar 2-ciano-3,3-bis(bencilio)acrilato de etilo (25,63 g, rendimiento: 82%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 370 [M+H]<sup>+</sup>

20 (2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (15,0 g) en tetrahidrofurano (16 ml) y etanol (41 ml) se añadió una disolución de hidrazina monohidrato (2,04 g) en etanol (18 ml) durante un periodo de 5 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se recristalizó en diisopropil éter/hexano. Los cristales resultantes se lavaron con hexano/diisopropil éter (4/1) para dar 5-amino-3-bencilio-4-etoxicarbonil-1H-pirazol (9,45 g, rendimiento: 84%) como un sólido incoloro. MS(APCI)m/z; 278 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B2

30 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B1 (8,15 g) y (2-clorobenzil)(4-clorofenil)metanona (compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia A1-(1), 9,78 g) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A1-(3) para dar 2-bencilio-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (8,24 g, rendimiento: 51%) como un sólido de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 534/536 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B3

35 A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia B2 (100 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml) se añadieron agua (0,8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,05 ml) con enfriamiento con hielo (0°C). A lo anterior se añadió disolución de hipoclorito de sodio al 4% (Antiformine, 0,4 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 65/35) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-clorosulfonil-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina (78 mg, rendimiento: 82%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 510/512 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B4

45 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B3 (546 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo B2-(1) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (558 mg) como un producto bruto.

#### Ejemplo de referencia B5

50 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B4 (240 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo B2-(1) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (239 mg) como un producto bruto.

#### Ejemplo de referencia B6

60 Una disolución de 2-ciano-3,3-bis(metilio)acrilato de etilo (40 g), clorhidrato de hidrazina (12,6 g) y acetato de sodio (22,6 g) en etanol se agitó a 90°C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y al residuo se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y se añadió al residuo acetato de etilo y hexano. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar 5-amino-4-etoxicarbonil-3-metilio-1H-pirazol (17,4 g, rendimiento: 47%) como un sólido incoloro.

65

Ejemplo de referencia B7

(1) Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B6 (5-amino-4-etoxicarbonil-3-metiltio-1H-pirazol; 6,8 g), 1-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (10,9 g) y piperidina (578 mg) en ácido acético (13 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 85/15 a 70/30) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-2-metiltiopirazolo[1,5-a]pirimidina (5,88 g, rendimiento: 38%) como un sólido de color amarillo claro.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (600 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A1-(4) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]pirimidina (502 mg) como un polvo de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 430/432 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (1,0 g) en cloroformo (20 ml) se añadieron ciclopentilamina (260 mg), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (620 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (540 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y cloroformo. Tras agitar, la capa orgánica se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 82/18 a 67/33) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-metiltiopirazolo[1,5-a]pirimidina (940 mg, rendimiento: 81%) como un sólido de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 497/499 [M+H]<sup>+</sup>

(4) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (940 mg) en cloruro de metileno (40 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,09 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de tiosulfato de sodio. La mezcla se agitó y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (De gel de sílice-NH Chromatorex, disolvente: hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-metilsulfonil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 g, rendimiento: 100%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 529/531 [M+H]<sup>+</sup>

(5) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (1,5 g) en dimetilformamida (20 ml) se añadió azida de sodio (1,11 g), y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, to la mezcla de reacción se añadió salmuera, y la mezcla se agitó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 to 30/70) para dar 2-azido-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,15 g) como un sólido de color amarillo. A una disolución del compuesto (870 mg) en tetrahidrofurano (16 ml) se añadió trifenilfosfina (869 mg), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 97/3) para dar 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-trifenilfosforanilidenaminopirazolo[1,5-a]pirimidina (942 mg, rendimiento: 58%) como un sólido de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 726/728 [M+H]<sup>+</sup>

(6) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (5) (1,1 g) en tetrahidrofurano-agua (2,8 ml/4,2 ml) se añadió ácido acético (7 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora en un reactor de microondas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 60/40) para dar 2-amino-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (529 mg, rendimiento: 75%) como un sólido de color amarillo.

MS(APCI)m/z; 466/468 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B8

(1) Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo de referencia B2, y el producto de reacción se trató adicionalmente de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo de referencia B3 para dar 6-(2-clorofenil)-2-clorosulfonil-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina como un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 544/546 [M+H]<sup>+</sup>

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (2,2 g) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia BB4, y el producto de reacción se trató adicionalmente de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo B1-(2) para dar 3-carboxi-6-(2-cloro-fenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,45 g) como un polvo de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 497/499 [M+H]<sup>+</sup>

65

Ejemplo de referencia B9

(1) Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo B1-(2) para dar 6-(2-bromofenil)-3-carboxi-7-(4-clorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (897 mg) como un polvo de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 507/505 [M+H]<sup>+</sup>

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (150 mg) y ciclopentilamina (33 mg) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 6-(2-bromofenil)-7-(4-clorofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (170 mg, rendimiento: 100%) como un polvo de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 574/576 [M+H]<sup>+</sup>

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (166 mg) en dimetilformamida (2 ml) se añadió cianuro de cinc (37 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110°C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo. La mezcla se agitó, y la capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: hexano/acetato de etilo = 60/40 a 50/50) para dar 7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-(N-ciclopentilcarbamoil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (24 mg, rendimiento: 16%) como un polvo de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 521/523 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B10

(1) A una disolución de ácido 1-aminociclohexanocarboxílico (5 g) en dioxano (70 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4,19 g en 70 ml de agua), y a lo anterior se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (16,7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y al residuo se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla se acidificó ligeramente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el precipitado recogido se lavó con dietil éter y se secó a vacío para dar ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (5,8 g, rendimiento: 69%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 244 [M+H]<sup>+</sup>

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) y cloruro de amonio (6,4 g) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexan-1-carboxamida (5,4 g, rendimiento: 92%) como un sólido incoloro. MS(APCI)m/z; 243 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Al compuesto obtenido en la etapa anterior (2) en dioxano (80 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (22,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción dietil éter, y la mezcla se agitó. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 1-aminociclohexan-1-carboxamida (3,35 g, rendimiento: 85%) como un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 143 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B11

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia A3-(2) (8 g) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia B10-(1) para dar el ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-tetrahidropiran-4-carboxílico (10,8 g, rendimiento: 69%) como un sólido de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 262 [M+H]<sup>+</sup>

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) y cloruro de amonio (11,1 g) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA1 para dar 4-(terc-butoxicarbonilamino)-tetrahidropiran-4-carboxamida (3,3 g, rendimiento: 30%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 261 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (3,3 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (8,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente: cloroformo/metanol = 98/2 a 90/10) para dar 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidropiran-4-carboxamida (3,3 g, rendimiento: 90%) como un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 293 [M+H]<sup>+</sup>

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (3,3 g) se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia B10-(3) para dar 4-amino-1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-carboxamida (2,0 g, rendimiento: 77%) en forma de un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 193 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B12

(1) Una mezcla de (R)-metioninol (4,95 g), benzonitrilo (8,3 ml) y bromuro de cinc (250 mg) se agitó a 120°C durante 90 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó de nuevo. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 5/1 to 3/1) para dar (R)-4-(2-metiltoetil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (3,94 g, rendimiento: 48,6 %) en forma de un aceite incoloro.

MS(APCI)m/z; 222 [M+H]<sup>+</sup>

(2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (3,94 g) en ácido acético (65 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (7,7 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio (50 ml) y cloroformo (100 ml), y la mezcla se agitó. A la capa orgánica se añadió sulfato de magnesio y gel de sílice, y la mezcla se agitó y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se lavó con isopropil éter y se secó para dar (R)-N-(tetrahidrotien-3-il)benzamida (2,80 g, rendimiento: 76 %) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 208 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (3,59 g) en cloruro de metileno (70 ml) se añadió gradualmente de ácido m-cloroperbenzoico (75 %, 10 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (35 ml), sulfito de sodio (3,5 g) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y los materiales sólidos resultantes se lavaron con acetato de etilo para dar (R)-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotien-3-il)benzamida (3,5 g, rendimiento: 85 %) como un sólido incoloro.

MS (APCI)m/z; 240 [M+H]<sup>+</sup>

(4) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (3,51 g) en etanol (13 ml) se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (52 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 día. Tras enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se concentró a vacío. Los materiales sólidos precipitados se lavaron con etanol/dietil éter, se recogieron por y se lavaron adicionalmente con dietil éter para dar clorhidrato de (R)-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotien-3-il)amina (2,52 g, rendimiento: 100 %) como un sólido incoloro.

MS (APCI)m/z; 136 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B13

Se trató (S)-metioninol (4,83 g) de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia B12 para dar clorhidrato de (S)-N-(1,1-dioxo-tetrahidrotien-3-il)amina (3,86 g,) como un sólido incoloro.

MS (APCI)m/z; 136 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B14

A una disolución de clorhidrato de 4-amino-4-carboxi-tetrahidropirano (2 g) en metanol se añadió gota a gota una disolución de 2M trimetilsilildiazometano-dietil éter (33 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se disolvió en hexano-dietil éter (1 ml)/1 ml), y a lo anterior se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 4-amino-4-metoxicarbonil-tetrahidropyrane (2,13 g, rendimiento: 99%) en forma de cristales de color blanco.

MS (ESI)m/z; 160 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia B15

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

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

MS(APCI)m/z; 130 [M+H-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

(3) A una disolución del compuesto obtenido en la anterior etapa (2) (370 mg) en dietil éter (12 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio (446 mg) a 0° C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (442 µl), una disolución 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 eliminar el precipitado resultante. El filtrado se concentró a vacío para dar 1-metil-tetrahidrotienilamina (221 mg, rendimiento: 72%) en forma de un aceite.

MS (APCI)m/z; 132 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B16.

(1) A una disolución de 1,3-dibromo-2,2-dimethoxipropano (26,45 g) en dimetilsulfóxido (200 ml) se añadió sulfuro de sodio (9,46 g), y la mezcla se agitó a 110 a 140°C (temperatura externa) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter con enfriamiento con hielo, y al anterior se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua. La mezcla se extrajo con dietil éter (x 2), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/dietil éter = 100/0 to 15/1) para dar 3,3-dimethoxitiaclobutano (10,55 g, rendimiento: 78%) como un líquido de color amarillo.

MS (APCI) m/z; 103 [M+H-MeOH]<sup>+</sup>

(2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (9,0 g) en acetona (70 ml) se añadió resina de intercambio iónico (Amberlyst 15E, 3,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el residuo se lavó con acetona. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetona fría para dar 3-oxothiacyclobutano (1,58 g, rendimiento: 27%) como cristales incoloros.

(3) A una disolución de cianuro de potasio (0,80 g) y cloruro de amonio (0,62 g) en agua (10 ml) se añadieron carbonato de amonio (3,59 g) y una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (1,0 g) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) y agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se lavó con diisopropil éter para dar 2-tia-5,7-diazaspiro [3,4] octan-6,8-dione (0,79 g, rendimiento: 44%) en forma de polvo.

MS(ESI)m/z; 157 [M-H]<sup>-</sup>

(4) Una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (0,75 g) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se concentró a vacío para dar ácido 3-aminotietan-3-carboxílico (1,54 g) en forma de un sólido.

MS (APCI) m/z; 134 [M+H]<sup>+</sup>

(5) A una suspensión of el compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (1,54 g) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,50 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con hielo-agua y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. Al residuo se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), y los precipitados se recogieron por filtración y se lavó sucesivamente con diisopropil éter y acetato de etilo para dar 3-aminotietan-3-carboxilato de metilo (0,53 g, rendimiento: 61%) en forma de polvo.

MS (APCI) m/z; 148 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia B17

(1) A una disolución de 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluoro-metilfenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina (el correspondiente éster etílico del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia A12; 5,35 g) en tetracloruro de carbono (73 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (6,21 g) y 2,2'-azobisisobutylonitrilo (96 mg), y la mezcla se agitó a 85°C (temperatura externa) durante 18 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 a 65/35) para dar 2-bromometil-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (4,72 g, rendimiento: 75%) como un sólido de color amarillo claro.

MS (APCI) m/z; 538/540 [M+H]<sup>+</sup>

(2) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (4,72. g) en dimetilformamida (50 ml) se añadió acetato de potasio (2,58 g), y la mezcla se mantuvo a 60°C durante 1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió al residuo agua. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 80/20 to 60/40) para dar 2-acetoximetil-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,86 g, rendimiento: 41%) como un polvo incoloro.

MS(APCI)m/z; 518/520 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (1,86 g) en etanol-tetrahidrofurano (30 ml/30 ml) se añadió una disolución de etóxido de sodio 21% en etanol (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a lo anterior se añadió una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 85/15 a 55/45) para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxiacetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,05...g, rendimiento: 62%) como un sólido incoloro.

MS(APCI)m/z; 476/478 [M+H]<sup>+</sup>

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (1,03 g) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A1-(4) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxiacetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (894 mg, rendimiento: 92%) como un sólido de color amarillo claro.

MS(APCI)m/z; 448/450 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo de referencias B18 to B20

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B17-(3) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo B33, el producto de reacción y la amina correspondiente se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia AA5, y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A1-(4) para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 35.

Tabla 35

Ref. Nros. Ej.	R <sup>t</sup>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B18	NH <sub>2</sub>	en polvo
B19	-NHCH <sub>3</sub>	en polvo
B20	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	en polvo

#### 25 Ejemplo de referencia B21

A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia A30 (1,00 g) y trietilamina (1,33 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió trifosgeno (350 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. To la mezcla de reacción se añadió una disolución de amoníaco 0,5 M en dioxano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. To la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 65/35 to 20/80) para dar 3-etoxicarbonil-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-ureidopirazolo[1,5-a]pirimidina (0,70 g, rendimiento: 64%) como un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z; 504/506 [M+H]<sup>+</sup>

#### 35 Ejemplo de referencia B22

(1) A una disolución del compuesto obtenida en el Ejemplo de referencia B16-(2) (100 mg) en etanol (3 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (236 mg) y carbonato de sodio (360 mg), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 17 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50) para dar 3-hidroxiiminotiociclobutano (93 mg, rendimiento: 80%) como un sólido incoloro.

(2) Bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución de hidruro de aluminio y litio (58 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (93 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a

la mezcla de reacción sucesivamente agua (60 µl), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (60 µl) y agua (120 µl) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 3-aminothiaciclobutano como un producto bruto.

### 5 Ejemplo de referencia B23

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia B1 se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A14B, y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia A14-(3) para dar 2-benciltio-7-cloro-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de polvo.

MS(APCI)m/z; 458/460 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,0 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) -cloruro de metileno (63 mg), fosfato de potasio (1,4 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (339 mg) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se secó. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para dar 2-benciltio-6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (865 mg, rendimiento: 76%) en forma de polvo.

MS (APCI) m/z; 518/520 [M+H]<sup>+</sup>

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (854 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de referencia B3, y a continuación el producto de la reacción se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia BB4 para dar 6-(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-7-(4-fluorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (670 mg, rendimiento: 78%) en forma de polvo.

MS (APCI) m/z ; 475/477 [M+H]<sup>+</sup>

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (660 mg) se trató de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo B1-(2) para dar 3-carboxi-6-(2-clorofenil)-7-(4-fluorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina (318 mg, rendimiento: 56%) en forma de polvo.

MS (APCI) m/z; 447/449 [M+H]<sup>+</sup>

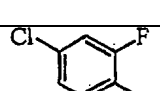
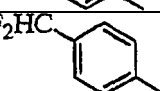
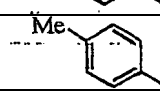
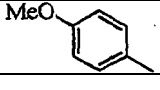
### Ejemplo de referencias B24 to B28

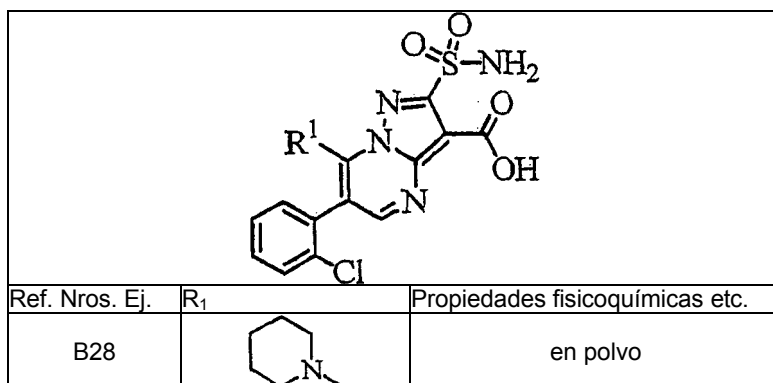
1) Ejemplo de referencias B24 a B25: Los correspondientes materiales de partida se trataron sucesivamente de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo de referencia B1 a E3, Ejemplo de referencia BB4 y Ejemplo B2-(1) para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 36.

2) Ejemplo de referencias B26 a B27: Los correspondientes materiales de partida se trataron de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo de referencia B23 para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 36.

3) Ejemplo de referencias B28: Los correspondientes materiales de partida se trataron sucesivamente de la misma forma que se ha descrito en la Ejemplo de referencia B23-(1) y Ejemplo de referencia A14-(4) to (5) para dar los compuestos ilustrados en la siguiente Tabla 36.

Tabla 36

Ref. Nros. Ej.	R <sub>1</sub>	Propiedades fisicoquímicas etc.
B24		en polvo
B25		Poder
B26		en polvo
B27		en polvo



### Experimento 1

[Ensayo de unión al receptor CB1 humano]

5

(1) Preparación del receptor CB1 humano (fracción de la membrana):

Materiales)

10 Línea celular que expresa el receptor CB1: hCB1/CHO (n° ES-110-C, Euroscreen)

Medio: F-12 (GIBCO n°11765-062), suero de feto de ternera al 10%, 400 µg/ml de Geneticin (GIBCO#11811-031), 100 unidades/ml de Penicilina, 100 µg/ml de Estreptomicina (GIBCO#15140-122)

15 Tampón A: tris-HCl (pH 7,5) 50 mM que contiene ácido etilendiaminotetraacético (2,5 mM), MgCl<sub>2</sub> (5 mM) y sacarosa (200 mM)

Método) Las células que expresan el receptor cultivadas en el medio anterior se lavaron con tampón fosfato (x 2 veces) y a lo anterior se añadió Tampón A (2 ml) con enfriamiento con hielo a 4°C (los siguientes procedimientos también se llevaron a cabo a la misma temperatura). Las células se recogieron con un rascador celular, se trataron con un ultrasonicador de tipo micropunta durante 20 segundos (pulso encendido: 2 s, pulso apagado: 1 s) y se centrifugaron (500 x g, 15 min). El sobrenadante se separó y se centrifugó (43000 x g, 60 min). El aglomerado resultante se suspendió en Tampón A y se homogeneizó en un homogeneizador de tipo recipiente. Al homogenizado se añadió un volumen igual de glicerol al 80% y se almacenó a -80°C.

20

25

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

Materiales)

30 Tampón B: tris-HCl (pH 7,5) 50 mM que contiene ácido etilendiaminotetraacético (2,5 mM), MgCl<sub>2</sub> (5 mM) y albúmina de suero bovino (2 mg/ml, exento de ácido graso, SIGMA-A7030)

Tampón C: tris-HCl (pH 7,5) 50 mM que contiene ácido etilendiaminotetraacético (2,5 mM), MgCl<sub>2</sub> (5 mM) y albúmina de suero bovino (2,5 mM), MgCl<sub>2</sub> (5 mM) y (2 mg/ml, SIGMA-A7906)

35

Disolución de revestimiento: polímero de etileniminas al 0,3%

Radioligando: [<sup>3</sup>H]-CP55940 (30 nM, 7992 dpm/µL, Perkin Elmer, n° NET-1051) preparado por dilución de una disolución 8,3 µM del radioligando con Tampón B

Método) Cada pocillo de la placa de ensayo (96 pocillos, Corning Costar código n° 3371) se llenó con Tampón B (140 µl), una disolución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (20 µl, concentración final: 0,1%), radioligando (20 µl) y preparación de membrana (20 µl 0,5 a 8,0 µg/20 µl) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos para continuar con la reacción de unión. La mezcla de reacción se filtró a través de Unifilter GF/B (Packard n°6005177) prehumedecida con la disolución 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 y se añadió a cada pocillo Microscinti 40 (40 µl/pocillo). La radiomarca unida se cuantificó mediante un contador de centelleo (Top Count NXT, Packard). El valor de CI<sub>50</sub> de cada compuesto de ensayo comparado con el radioligando unido a los receptores CB1 se calculó sobre la base de la actividad cuantificada de la radiomarca utilizando Microsoft Excel 2000 (Microsoft).

40

(3) Resultados:



El valor de  $CI_{50}$  de cada compuesto de ensayo se muestra en la siguiente Tabla 37. Entre tanto, los símbolos (++) y (+++) se han definido de la siguiente forma:

- 5        ++:  $10 \text{ nM} < CI_{50} < 100 \text{ nM}$   
          +++:  $10 \text{ nM} > CI_{50}$

Tabla 37

Compuesto de ensayo (Ejemplo n°)	Actividad de unión al receptor CB1 ( $IC_{50}$ )
Ejemplo B6	++
Ejemplo B12	++
Ejemplo B14	+++
Ejemplo B15	+++
Ejemplo B23	+++
Ejemplo E26	++
Ejemplo B30	++

Experimento 2

- 10 [Selectividad del compuesto de ensayo para los receptores C51 humanos]

(1) Materiales y métodos

- 15 a) Ensayo de unión al receptor CB1 humano: el ensayo de unión se llevó a cabo de la misma forma que se ha descrito en el Experimento 1

- 20 b) Ensayo de unión al receptor CB2 humano: el ensayo de unión se llevó a cabo de la misma forma que se ha descrito en el Experimento 1, excepto en que se utilizó la línea celular CHO que expresa el CB2 humano (hCB2/CHO) en lugar de la línea celular hCB1. El valor  $CI_{50}$  de cada compuesto de ensayo comparado con el radioligando unido a los receptores CB2 se calculó de la forma descrita en el Experimento 1. Además, la selectividad con respecto a los receptores CB1 se evaluó en términos del cociente del valor de  $CI_{50}$  para CB2/valor de  $CI_{50}$  para CB1.

- 25 (2) Resultados: la selectividad de cada compuesto de ensayo se muestra en la siguiente Tabla 38. Entre tanto, los símbolos (++) y (+++) son análogos a lo que se ha definido en el Experimento 1.

Tabla 38

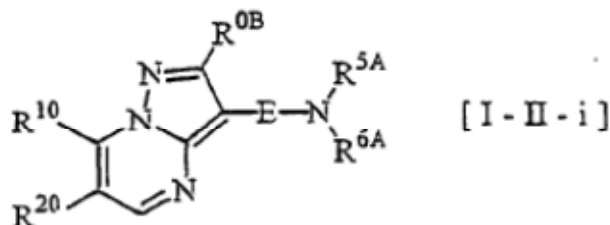
Compuesto de ensayo (Ejemplo n°)	Actividad de unión al receptor CB1 ( $IC_{50}$ )	Selectividad
Ejemplo E32	+++	> 500
Ejemplo B36	+++	
Ejemplo B62	++	
Ejemplo B74	+++	
Ejemplo B84	++	

30 **Aplicabilidad industrial**

- Los compuestos [I] de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes enfermedades mediadas por el receptor CB1 tales como psicosis que incluye esquizofrenia. Los compuestos [I] de la presente invención son también útiles para la retirada de un tratamiento crónico, dependencia del alcohol o abuso de sustancias. Adicionalmente, los compuestos [I] de la presente invención son útiles como agentes para potenciar la actividad analgésica de un agente para el abandono del tabaquismo.
- 35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula [I-II-i]:



5 donde

10  $R^{10}$  es (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo difluoroalquilo  $C_{1-8}$ , un grupo trifluoroalquilo  $C_{1-8}$  y un grupo dialquil( $C_{1-8}$  amino) o (ii) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo trifluoroalquilo  $C_{1-8}$  y un grupo alquilo  $C_{1-8}$ ,

15  $R^{20}$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno y un grupo ciano,

20  $R^{0B}$  es (1) un grupo de fórmula:  $-SO_2N(R^{01})(R^{02})$ , (2) un grupo de fórmula:  $-NHCONHR^{03}$ , (3) un grupo de fórmula:  $-CON(R^e)(R^f)$ , (4) un grupo carboxilo; o (5) un grupo hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ;  $R^{01}$  y  $R^{02}$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  o un grupo carbamoilalquilo  $C_{1-8}$ ,  $R^{03}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  o un grupo di(alquil  $C_{1-8}$  amino),

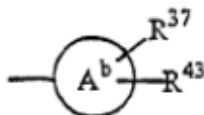
25 E es un grupo de fórmula:  $-C(=O)-$  o  $-SO_2-$ ,

$R^{5A}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , y

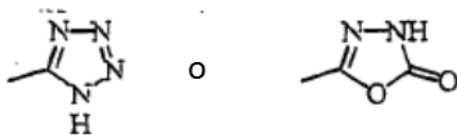
$R^{6A}$  es

25 (A) un grupo alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre uno a tres átomo(s) de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo y un grupo alquil  $C_{1-8}$  oxicarbonilo; o

(B) un grupo de la siguiente fórmula:



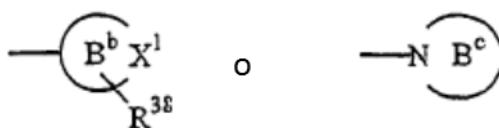
30 en que el anillo  $A^b$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  $R^{37}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , un grupo aminoalquilo  $C_{1-8}$ , un grupo carboxialquilo  $C_{1-8}$ , un grupo carboxilo, y un grupo alquil  $C_{1-8}$  oxicarbonilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un grupo alquilo  $C_{1-8}$  y un grupo di(alquil  $C_{1-8}$  amino-alquilo  $C_{1-8}$ , o un grupo de la siguiente fórmula:



35 y  $R^{43}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquil  $C_{1-8}$  oxicarbonilamino o un grupo benciloxicarbonilo;

40 (C) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo alquil  $C_{1-8}$  oxi, un grupo trihalogenoalquilo  $C_{1-8}$ , un grupo carboxilo y un grupo alquil  $C_{1-8}$  oxicarbonilo; o

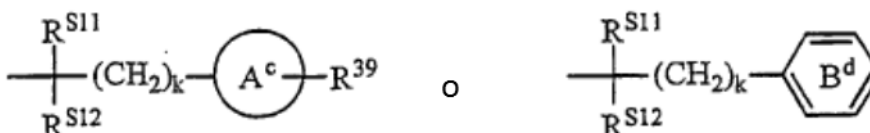
(D) un grupo cíclico de la siguiente fórmula



donde el Anillo B<sup>b</sup> es un grupo heteromonocíclico alifático de 4 a 7 miembros, uniéndose dicho grupo cíclico a través de su átomo de carbono en el anillo al átomo de nitrógeno adyacente, el Anillo B<sup>c</sup> es un grupo heteromonocíclico alifático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros, X<sup>1</sup> es un átomo de azufre, un grupo de fórmula: -SO-, un grupo de fórmula -SO<sub>2</sub>, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula: -NR<sup>m</sup>, R<sup>m</sup> es un grupo alquilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> carbonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> sulfonilo, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo(s) alquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupo(s) alquilo, R<sup>38</sup> es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, (d) un grupo hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, (e) un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (f) un grupo carboxialquilo C<sub>1-8</sub>, (g) un grupo carboxilo, (h) un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, (i) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) a partir de un grupo alquilo y un grupo di(alquil C<sub>1-8</sub>)aminoalquilo o un grupo de la siguiente fórmula:



(E) un grupo de fórmula: -N(R<sup>8a</sup>) (R<sup>9a</sup>) donde R<sup>8a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, R<sup>9a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo trihalogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo cianoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo bencilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo trihalogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo trihalogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> sulfonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> sulfonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> sulfonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> sulfonilo, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros; o (F) un grupo de la siguiente fórmula:



donde el Anillo A<sup>c</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente condensado con un anillo de benceno, el Anillo B<sup>d</sup> es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxi, un grupo trihalogenoalquilo C<sub>1-8</sub> o un grupo carboxilo o (b) un grupo piridilo, R<sup>S11</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, R<sup>S12</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo o un grupo mono o di(alquil C<sub>1-8</sub>) carbamoilo, R<sup>39</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo trihalogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxi, un grupo carboxialquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido por uno a dos grupo(s) seleccionado(s) entre un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> y un grupo dialquil C<sub>1-8</sub> aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo amino, un grupo alquil C<sub>1-8</sub> oxicarbonilamino C<sub>1-8</sub> o un grupo benciloxicarbonilamino, y k es un entero de 0 a 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

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

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

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

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

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

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

6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a] pirimidina;

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

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

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

- 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 (S)-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5 (R)-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 (S)-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 10 7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 7-(4-clorofenil)-6-(2-cianofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 (R)-2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 15 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 2-[N-(carbamoilmetil)sulfamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 3-[N-(1-carboxiciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 3-[N-(1-carbamoilciclohexil)carbamoil]-6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 20 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil-3-[N-(3-metil-1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)carbamoil]pirazolo [1,5a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(1-cianociclohexil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo  
 25 [1,5-a]pirimidina;  
 2-carbamoil-6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]pirazolo  
 [1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(N-metilcarbamoil)-3-[N-(4-metil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)carbamoil]  
 pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 30 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(2,2-dimetilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclohexilmetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(3-metilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(2,2-difluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 35 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(ciclopropilmetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-2-(hidroximetil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-difluorometilfenil)-3-[N-(isobutil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 2-carbamoil-6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-7-(4-trifluorometilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 40 6-(2-clorofenil)-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-difluorometilfenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(n-propil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metilpropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 45 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(3-metoxiprop-2-il)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(1-metilciclopropil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-fluorofenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-2-(dimetilcarbamoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 50 6-(2-clorofenil)-7-(4-trifluorometilfenil)-3-[N-[1-metil-1-(2-piridil)etil]carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(3-metoxiprop-2-il)-carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(isobutil)carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina; y  
 6-(2-clorofenil)-3-[N-(ciclopentil)carbamoil]-7-(4-metilfenil)-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 55 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de pirazolo[1,5-a]pirimidina de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 60 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor CB1 seleccionada entre el grupo que consiste en psicosis que incluyen esquizofrenia, trastornos de ansiedad, estrés, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos espinocerebrales, trastornos cognitivos, traumatismo craneoencefálico, ataque de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, demencia geriátrica, trastornos tímicos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, disquinesia inducida por fármacos, distonía, choque

- 5 séptico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas que incluyen inflamaciones, esclerosis múltiple, emesis, 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 desmielinación, neuroinflamación, encefalitis vírica, incidentes vasculares cerebrales, cirrosis hepática o trastornos gastrointestinales que incluyen trastornos del tránsito intestinal.
- 10 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en la retirada de un tratamiento crónico, alcoholemia o abuso de sustancias.
- 15 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en la potenciación de la actividad analgésica de un fármaco analgésico o narcótico.
- 20 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el abandono del tabaquismo (retirada del hábito de fumar o dependencia de la nicotina)
- 25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-(N-metilsulfamoil)-pirazolo[1,5-]pirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[N-(1-pirrolidinil)carbamoil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-a]pirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 6-(2-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-[[N'-metil-N'-(2-piridil)hidrazino]carbonil]-2-sulfamoilpirazolo[1,5-]pirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables