

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 287**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01) **C07D 491/107** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11750798 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2543670**

54 Título: **Derivado de pirazolopirimidina**

30 Prioridad:

05.03.2010 JP 2010049827

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

04.10.2016

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, KEISUKE;
ARATAKE, SEIJI y
HEMMI, KAZUKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 585 287 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

Derivado de pirazolopirimidina

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un derivado de pirazolopirimidina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo útil como agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel, y similares.

[Técnica anterior]

10 Se sabe que los derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina son útiles como antagonista de receptor del factor de liberación de corticotropina (Documentos Patente 1 y 2), promotor de adenosina (documento patente 3), antagonista de angiotensina II (Documento patente 4), inhibidor de la tirosina quinasa (Documentos Patente 5 y 6), inhibidor de HMG-CoA (Documento patente 7), inhibidor de NAD (H) oxidasa (Documento patente 8), agonista de los receptores A2A de adenosina (Documentos Patente 9 y 10), fármaco terapéutico para la hiperplasia prostática (Documento patente 11), fármaco terapéutico para trastorno circulatorio cerebral (Documento Patente 12), fármaco contra la obesidad (Documento patente 13), fármaco antiinflamatorio (Documento patente 14) y fármaco terapéutico para enfermedades de la piel (Documento patente 15).

15 [Lista de documentos]

[Documentos patente]

Documento patente 1: WO00/59908

Documento patente 2: JP-A-2000-38350

Documento patente 3: JP-A-10-101672

20 Documento patente 4: JP-A-7-157485

Documento patente 5: WO00/53605

Documento patente 6: W098/54093

Documento patente 7: JP-A-4-270285

Documento patente 8: WO03/091256

25 Documento patente 9: WO02/40485

Documento patente 10: WO2004/110454

Documento patente 11: JP-A-5-112571

Documento patente 12: EP-A-0328700

Documento patente 13: WO00/44754

30 Documento patente 14: JP-A-9-169762

Documento patente 15: WO2009/041663

[Compendio de la invención]

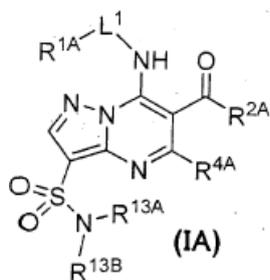
[Problemas que deben ser resueltos por la invención]

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de pirazolopirimidina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo útil como agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel, o similar:

[Medios para resolver los problemas]

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (1)-(20).

(1) un derivado de pirazolopirimidina representado por la fórmula (IA)

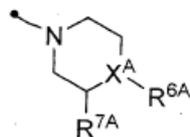


en la que

L^1 representa un enlace simple,

R^{1A} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s,

5 R^{2A} representa

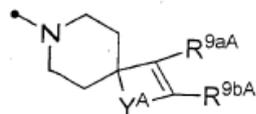


[en la que

R^{6A} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s,

X^A representa CR^{8Aa} (en la que R^{8Aa} representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-10}), y

10 R^{7A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10}],



[en la que

R^{9aA} y R^{9bA} forman, junto con los átomos de carbono respectivamente adyacentes, un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente/s, y

15 Y^A representa $CHR^{10aAa}-CHR^{10bAa}$ (en la que R^{10aAa} y R^{10bAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10}), $-CR^{10cAa}=CR^{10dAa}$ (en la que R^{10cAa} y R^{10dAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10}),

20 $-O-CR^{11aAa}R^{11bAa}$ (en la que R^{11aAa} y R^{11bAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10}), o

$-CR^{11cAa}R^{11dAa}-O-$ (en la que R^{11cAa} y R^{11dAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10}), o



25 (en la que

R^{ZA} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s),

R^{13A} representa un átomo de hidrógeno,

R^{13B} representa COR^{13e2} (en la que R^{13e2} representa alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, N-mono-alquilamino C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene sustituyente/s o N-mono-arilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s), y

R^{4A} representa un átomo de hidrógeno.

- 5 (2) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que R^{1A} es fenilo que opcionalmente tiene alquilo C₁₋₁₀ o halógeno.
- (3) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-[7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil] ciclopropanocarboxamida.
- 10 (4) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
- 15 (5) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
- (6) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-metoxipirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
- 20 (7) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
- (8) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
- 25 (9) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
- 30 (10) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxiamida.
- 35 (11) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo al punto (1) mencionado más arriba, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
- 40 (12) Un medicamento que comprende, como principio activo, el derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a uno cualquiera de los puntos (1) a (11) mencionados más arriba.
- (13) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a uno cualquiera de los puntos (1) a (11) mencionados más arriba para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad de la piel.
- 45 (14) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo al punto (13) mencionado más arriba, en el que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de acné vulgar, erupción medicamentosa, dermatitis por contacto, dermatitis debido a la polilla venenosa, dermatitis del polen, urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por Candida, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular, pitiriasis rosada, rosácea, liquen plano, liquen pilaris (queratosis pilar), fotosensibilidad, dermatitis solar, miliaria, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, impétigo contagioso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, erisipela, mejilla abofeteada, lupus eritematoso, queloides, enfermedad de Hailey-Hailey, sarna y dermatitis lineal.
- 50 (15) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo al punto (13) mencionado más arriba, en el que la enfermedad de la piel es dermatitis.

(16) El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo al punto (13) mencionado más arriba, en el que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de dermatitis por contacto y dermatitis atópica.

5 (17) Uso del derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a uno cualquiera de los puntos (1)-(11) mencionados más arriba para la fabricación de un agente para la prevención y/o tratamiento de a enfermedad de la piel.

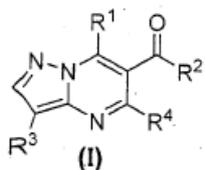
10 (18) El uso de acuerdo al punto (17) mencionado más arriba, en el que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de acné vulgar, erupción medicamentosa, dermatitis por contacto, dermatitis debido a la polilla venenosa, dermatitis del polen, urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por Candida, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular, pitiriasis rosada, rosácea, liquen plano, liquen pilaris (queratosis pilar), fotosensibilidad, dermatitis solar, miliaria, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, impétigo contagioso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, erisipela, mejilla abofeteada, lupus eritematoso, queloides, enfermedad de Hailey-Hailey, sarna y dermatitis lineal.

15 (19) El uso de acuerdo al punto (18) mencionado más arriba), en el que la enfermedad de la piel es dermatitis.

(20) El uso de acuerdo al punto (18) mencionado más arriba, en el que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de dermatitis por contacto y dermatitis atópica.

[Efecto de la invención]

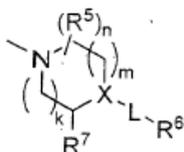
20 La presente invención proporciona un derivado de pirazolopirimidina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo representado por la fórmula (IA) útil como agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel, y similares. También se describe en el presente un derivado de pirazolopirimidina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo representado por la fórmula (I)



25 {en la que R¹ representa -NR^{1a}R^{1b} (en la que R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, alcanoilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{1a} y R^{1b} forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene sustituyente/s), -OR^{1c} (en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que

30 opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s) o -SR^{1d} (en la que R^{1d} es como se define para R^{1c} mencionado más arriba),

35 R² representa



[en la que k y m cada uno representa un número entero de 0 - 2 (en la que el total de k y m no es más de 3),

n representa un número entero de 0 - 4, y cuando n es 2, 3 o 4, el respectivo R⁵ puede ser igual o diferente,

L representa un enlace simple, alquileno, C(=O) o SO₂,

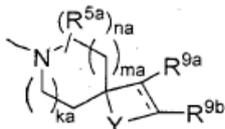
40 R⁵ representa halógeno, hidroxilo, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s,

R⁶ representa alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente

tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s,

X representa un átomo de nitrógeno o $-CR^8$ (en la que R^8 representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, o forma un enlace junto con R^7), y

- 5 R^7 forma un enlace junto con R^8 , o representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s],

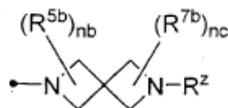


[en la que ka, ma y na son como se definen para la k, m y n mencionadas más arriba, respectivamente, R^{5a} es como se define para el R^5 mencionado más arriba,

- 10 $---$ representa un enlace simple o un enlace doble,

R^{9a} y R^{9b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{9a} y R^{9b} forman, junto con los átomos de carbono respectivamente adyacentes, un anillo alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s,

- 15 Y representa $-CHR^{10a}-CHR^{10b}-$ (en la que R^{10a} y R^{10b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{10a} y R^{10b} forman, junto con los átomos de carbono respectivamente adyacentes, un anillo alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s), $-CR^{10c}=CR^{10d}-$ (en la que R^{10c} y R^{10d} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{10c} y R^{10d} forman, junto con los átomos de carbono respectivamente adyacentes, un anillo alifático que tiene al menos un enlace doble y que opcionalmente tiene sustituyente/s o un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s),
- 20 $-Z^a-CR^{11a}R^{11b}-$ [en la que R^{11a} y R^{11b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{11a} y R^{11b} forman carbonilo junto con el átomo de carbono adyacente, Z^a representa $C(=O)$, O, S, SO, SO₂ o NR¹² (en la que R^{12} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, alcanilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- 25 alcoxycarbonilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s)], o $-CR^{11c}R^{11d}-Z^b-$ (en la que R^{11c} , R^{11d} y Z^b son como se definen para R^{11a} , R^{11b} y Z^a mencionados más arriba, respectivamente)], o



- 30 (en la que R^Z representa alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s, R^{5b} y R^{7b} son iguales o diferentes y cada uno representa halógeno, hidroxilo, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s o alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, nb representa un número entero de 0 - 2, nc representa un número entero de 0 - 2, cuando nb es 2, los respectivos R^{5b} son iguales o diferentes, cuando nc es 2, los respectivos R^{7b} son iguales o diferentes),
- 35

- R^3 representa $-S(O)_2R^{13a}$ [en la que R^{13a} representa hidroxilo, alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, $-NR^{13b}R^{13c}$ (en la que R^{13b} y R^{13c} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s; alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s, o R^{13b} y R^{13c} forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene sustituyente/s), $-NR^{13d}C(=O)R^{13e}$ (en la que R^{13d} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s, R^{13e} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, N-mono-alquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, N,N-di-alquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- 50 N-cicloalquilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, N-mono-arilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s,

- 5 N,N-di-arilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s), - NR^{13f}C(=S)R^{13g} (en la que R^{13f} y R^{13g} son como se definen para R^{13d} y R^{13e} mencionados más arriba respectivamente) o -NR^{13h}S(O)₂R¹⁴ (en la que R^{13h} es como se define para R^{13d} mencionado más arriba, R¹⁴ representa alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, N-mono-alquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, N,N-dialquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s)], y
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, NR^{15a}R^{15b} (en la que R^{15a} y R^{15b} son como se definen para R^{1a} y R^{1b} mencionados más arriba, respectivamente), -OR^{15c} (en la que R^{15c} es como se define para R^{1c} mencionado más arriba), o -SR^{15d} (en la que R^{15d} es como se define para R^{1c} mencionado más arriba).

[Modo para llevar a cabo la invención]

- 15 En la presente descripción, los compuestos representados por la fórmula (I) y la fórmula (IA) son referidos como Compuesto (I) y Compuesto (IA), respectivamente. Lo mismo se aplica a los compuestos que tienen otros números de fórmula.

En la definición de cada grupo en la fórmula (I) y la fórmula (IA),

- 20 Los ejemplos del alquilo inferior, y el resto alquilo inferior del alcoxi inferior, el alcocarbonilo inferior, el alcanilo inferior, el N-mono-alquilamino inferior y el N, N-di-alquilamino inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 - 10 átomos de carbono, más específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. Dos restos de alquilo inferior del N, N-di-alquilamino inferior pueden ser iguales o diferentes.

- 25 El alquileo tiene el mismo significado que el grupo formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior mencionado más arriba.

Los ejemplos del cicloalquilo, y el resto cicloalquilo del N-cicloalquilamino incluyen cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similar.

- 30 Los ejemplos del arilo, y el resto arilo del N-monoarilamino y el N,N-diarilamino incluyen arilo que tiene 6 - 14 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo, azuleno, artrilo, pentalenilo, indenilo, bifenilenilo y similares.

El resto alquileo del aralquilo tiene el mismo significado que el grupo formado por la remoción de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior mencionado más arriba, y el resto arilo es como se define para el arilo mencionado más arriba.

- 35 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 3 a 7 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico o tricíclico que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que los anillos de 3 a 8 miembros son condensados, y similares, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen aziridinilo, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-pirano, 5,6-dihidro-2H-pirano, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzimidazolidinilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, oxetanilo y similares.

- 40 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen a grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico aromático condensado tricíclico o bicíclico que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que los anillos de 3 a 8 miembros son condensados, y similares, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen furilo, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, azepinilo, diazepinilo, piranilo, oxepinilo, tiopiranilo, tiepinilo, furazanilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxadiazinilo, oxazepinilo, oxadiazepinilo, tiazinilo, tiadiazinilo, tiazepinilo, tiadiazepinilo, indolizínilo, isobenzofuranilo, isobenzotiofenilo, ditianaftalenilo, quinolizínilo, pteridinilo, benzoxazolidinilo, cromenilo,

benzoxepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotiepinilo, benzotiazepinilo, benzotiadiazepinilo, benzotiepinilo, benzotiazepinilo, benzoazepinilo, benzodiazepinilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolinilo, carbazolilo, (3-carbolinilo, acridinilo, fenazinilo, dibenzofuranilo, xantenilo, dibenzotiofenilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, perimidinilo y similares.

- 5 Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente al mismo incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico monocíclico puede contener cualquier otro de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico condensado puede contener cualquier otro de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), en el que anillos de 3 a 8 miembros son condensados, y similares, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, azepanilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2H-oxazolilo, tioazolidinilo, 2H-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, dihidroindolilo, dihidroisindolilo, indolilo, isoindolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzimidazolidinilo, benzimidazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo y similares.

Los ejemplos del anillo alifático incluyen anillos alifáticos correspondientes al cicloalquilo y grupo heterocíclico alifático mencionados más arriba.

- 20 Los ejemplos del anillo alifático que tiene al menos un enlace doble incluyen anillos alifáticos que tienen uno o más enlace doble de entre el anillo alifático mencionado más arriba, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen 1,2,5,6-tetrahidropiridina, tetrahydro-2H-piran, 2H-oxazolona, 2H-tioxazolona, dihidroindolina, dihidroisindolina, dihidrobenzofurano, dihidrobenzooxazolona, dihidrobenzotioxazolona, dihidro-2H-cromano, dihidro-1H-cromano, dihidro-2H-tiocromano, dihidro-1H-tiocromano, dihidrobenzodioxano y similares.

- 25 Los ejemplos del anillo aromático incluyen anillos aromáticos correspondientes al arilo y grupo heterocíclico aromático mencionados más arriba.

El halógeno significa cada átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 30 Los sustituyente/s (grupo sustituyente-1) en el alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el N-mono-alquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el N,N-di-alquilamino inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el alcocarbonilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s y el alcanilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s son iguales o diferentes y 1 a 3 en número seleccionados del grupo que consiste en halógeno; sulfanilo; nitro; ciano; cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C; un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C; un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B; alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A; arilsulfanilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B; alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A; arilsulfonilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B; OR¹⁶ (en la que R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcanilo C₂₋₁₁ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, aroilo C₇₋₁₅ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A o aroilsulfonilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B); C(=O)R^{17a} (en la que R^{17a} representa amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcoxi C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, ariloxi C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alquilamino C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, di-alquilamino C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A o arilamino C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B); y -NR^{18a}R^{18b} (en la que R^{18a} y R^{18b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, formilo, alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C₃₋₈ que

opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, un grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcanoilo C₂₋₁₁ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, aroilo C₇₋₁₅ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcocicarbonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A o arilsulfonilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B). Los ejemplos del sustituyente en el alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el alcocicarbonilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s y el alcanoilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s también incluyen arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, además del grupo de sustituyentes -1.

El/los sustituyente/s en el arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, el N-mono-arilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, el N,N-diarilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, el fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, el anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente/s, el aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, el grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s, el anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyente/s y el anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente/s son iguales o diferentes y 1 a 3 en número seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B y los sustituyentes del grupos de sustituyentes 1 mencionado más arriba. El sustituyente en el arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s incluyen el anillo cicloalquilo C₄₋₈ que se condensa con el resto arilo del arilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, o anillo heterocíclico alifático que se condensa con el resto arilo del arilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, además de los sustituyente/s anteriores. El sustituyente en el fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s incluyen anillo cicloalquilo C₄₋₈ que se condensa con el resto fenilo del fenilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, o anillo heterocíclico alifático que se condensa con el resto fenilo del fenilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, además de el/los sustituyente/s anteriores. El sustituyente en el resto arilo del aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s incluyen anillo cicloalquilo C₄₋₈ que se condensa con el resto arilo del aralquilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, o anillo heterocíclico alifático que se condensa con el resto arilo del aralquilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, además de el/los sustituyente/s anteriores.

El/los sustituyente/s en el cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, el N-cicliquilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, el grupo heterocíclico alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s, el anillo alifático que tiene al menos un enlace doble que opcionalmente tiene sustituyente/s, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene sustituyente/s, que se forma junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y el anillo alifático que opcionalmente tiene sustituyente/s son iguales o diferentes y 1 a 3 en número seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B y el sustituyentes del grupo de sustituyentes 1 mencionado más arriba. El sustituyente en el cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente/s incluye anillo benceno que se condensa con el resto cicloalquilo del cicloalquilo sustituido y que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, además de el/los sustituyente/s anterior/es.

El grupo de sustituyentes A significa el grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; sulfanilo; nitro; ciano; carboxi; carbamoilo; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, alcocicarbonilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ y trifluorometilo (grupo de sustituyentes a); un grupo heterocíclico alifático; un grupo heterocíclico aromático; alcoxi C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alcoxi C₁₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, di-alquilamino C₁₋₁₀ y alcocicarbonilo C₁₋₁₀ (grupo de sustituyentes b); cicloalcoxi C₃₋₈; ariloxi C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionada del grupo de sustituyentes a mencionado más arriba; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes a mencionado más arriba; alcanoilox C₂₋₁₁; aroiloxi C₇₋₁₅; alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀; trifluorometanosulfoniloxi; arilsulfoniloxi C₆₋₁₄; p-toluenosulfoniloxi; alquilsulfanilo C₁₋₁₀; arilsulfanilo C₆₋₁₄; - NR^{19a}R^{19b} (en la que R^{19a} y R^{19b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; formilo; alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes b mencionado más arriba; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes a mencionado más arriba; un grupo heterocíclico aromático; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes a mencionado más arriba; alcanoilo C₂₋₁₁; aroilo C₇₋₁₅; alcocicarbonilo C₁₋₁₀; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilsulfonilo C₁₋₁₀; trifluorometanosulfonilo; arilsulfonilo C₆₋₁₄ o p-toluenosulfonilo); alcanoilo C₂₋₁₁; cicloalquilcarbonilo C₃₋₈; aroilo C₇₋₁₅; heterociclicarbonilo alifático; heterociclicarbonilo aromático; alcocicarbonilo C₁₋₁₀; ariloxicarbonilo C₆₋₁₄;

aralquioxycarbonilo C₇₋₁₆; alquylcarbamoilo C₁₋₁₀; alquylcarbamoilo y arylcarbamoilo C₆₋₁₄.

El grupo de sustituyentes B significa el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, trifluorometiloy los sustituyentes del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

5 El grupo de sustituyentes C significa el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₁₀, trifluorometilo y los sustituyentes o del grupo de sustituyentes A mencionado más arriba.

10 Los ejemplos del alquilo C₁₋₁₀ y el resto alquilo C₁₋₁₀ del alcoxi C₁₋₁₀, el alcanoiloxi C₂₋₁₁, el alquylsulfanilo C₁₋₁₀, el alcanoil C₂₋₁₁, el alcóxicarbonilo C₁₋₁₀, el alquylcarbamoilo C₁₋₁₀, el di-alquylcarbamoilo C₁₋₁₀, el alquylsulfonilo C₁₋₁₀, el alquylsulfoniloxi C₁₋₁₀, el alquylamino C₁₋₁₀ y el di-alquylamino C₁₋₁₀ que se muestran aquí incluyen los grupos ejemplificados como el alquilo inferior mencionado más arriba. Dos restos alquilo C₁₋₁₀ de di-alquylcarbamoilo C₁₋₁₀ y di-alquylamino C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del cicloalquilo C₃₋₈ y el resto cicloalquilo C₃₋₈ del cicloalcoxi C₃₋₈ y el cicloalquylcarbonilo C₃₋₈ incluyen los grupos ejemplificados como el cicloalquilo mencionado más arriba.

15 Los ejemplos del arilo condensado con el anillo cicloalquilo C₄₋₈ y el resto formado por la eliminación del resto alquileno del aralquilo cuyo resto arilo es condensado con el anillo cicloalquilo C₄₋₈ incluyen un arilo condensado con cicloalquilo que tiene 8 a 16 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

Los ejemplos del fenilo condensado con el anillo cicloalquilo C₄₋₈ incluyen un fenilo condensado con cicloalquilo que tiene 8 a 12 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

20 Los ejemplos del cicloalquilo condensado con el anillo de benceno incluyen un anillo de cicloalquilo condensado con benceno que tiene 8 a 12 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

25 Los ejemplos del arilo C₆₋₁₄, y el resto arilo del ariloxi C₆₋₁₄, el arilamino C₆₋₁₄, el arilsulfonilo C₆₋₁₄, el aroilo C₇₋₁₅, el aroiloxi C₇₋₁₅, el ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, el arilsulfonilo C₆₋₁₄, el arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ y el arylcarbamoilo C₆₋₁₄ incluyen los grupos ejemplificados como el arilo mencionado más arriba.

Los ejemplos del resto arilo del aralquyloxi C₇₋₁₆, el aralquilo C₇₋₁₆ y el aralquylcarbonilo C₇₋₁₆ incluyen el grupo ejemplificado como el arilo mencionado más arriba, y ejemplos del resto alquileno del mismo incluyen alquileno C₁₋₁₀ y los ejemplos más específicos del mismo incluyen el grupo formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior mencionado más arriba y similares.

30 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático y el resto grupo heterocíclico alifático del heterociclilcarbonilo alifático incluyen los grupos ejemplificados como el grupo heterocíclico alifático mencionado más arriba.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático y el resto grupo heterocíclico aromático del heterociclilcarbonilo aromático incluyen los grupos ejemplificados como el grupo heterocíclico aromático mencionado más arriba.

35 Los ejemplos del arilo condensado con el heterociclo alifático y el resto formado por la eliminación del resto alquileno del aralquilo cuyo resto arilo es condensado con el heterociclo alifático incluyen arilo condensado con un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo y similares.

40 Los ejemplos del fenilo condensado con el heterociclo alifático incluyen fenilo condensado con un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo y similares.

Los ejemplos del halógeno incluyen el átomo ejemplificado como el halógeno mencionado más arriba.

En cada grupo del Compuesto (IA),

45 R^{1a} es fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes/s (en donde el sustituyente/s en el fenilo que opcionalmente tiene sustituyentes es preferentemente alquilo inferior o halógeno, y el número de sustituyente/s es preferentemente 2 o 3.

L¹ es un enlace simple.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) y (IA) comprenden, por ejemplo, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de amina orgánicas, sales de adición de aminoácidos y similares. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

- de los Compuestos (I) y (IA) incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, sulfato, fosfato y similares, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato, metanosulfonato y similares. Los ejemplos de sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio, sal de aluminio, sal de zinc y similares. Los ejemplos de sal de amonio farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, sal de amonio, sal tetrametilammonio y similares. Los ejemplos de sal de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de morfolina, piperidina y similares. Los ejemplos de sal de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.
- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I) y (IA) incluyen sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario significa una en la que el átomo de nitrógeno en el Compuesto está cuaternizado por Rx (Rx es alquilo inferior o fenilo sustituido con alquilo inferior en donde alquilo inferior es como se define arriba más).
- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I) y (IA) también incluyen N-óxido. N-óxido es un compuesto en el que se oxida el átomo de nitrógeno en el Compuesto. Utilizando los Compuestos (I) y (IA) que no son N-óxido, y en el cualquier procedimiento de oxidación, por ejemplo, utilizando el ácido m-cloroperbenzoico, la oxidación por aire, un reactivo de oxidación tal como extracto de hígado y similares, puede obtenerse el N-óxido de los Compuestos (I) y (IA).
- 15 En la presente invención, las enfermedades de la piel se refieren a aquellas en las que la lesión aparece en la piel. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen, pero no se limitan a, acné vulgar, erupción medicamentosa dermatitis por contacto, dermatitis debido a la polilla venenosa, dermatitis del polen, urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por Candida, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular, pitiriasis rosada, rosácea, liquen plano, liquen pilaris (queratosis pilar), fotosensibilidad, dermatitis solar, miliaria, herpes simple, erupción variceliforme de Kaposi, impétigo contagioso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, erisipela, mejilla abofeteada, lupus eritematoso, 20 queleloide, enfermedad de Halley-Halley, sarna y dermatitis lineal y similares.
- 25 En la presente invención, dermatitis se refiere a, de entre las enfermedades de la piel mencionadas más arriba, una en la que el sistema inmune es activado en forma endógena o exógena para provocar síntomas de la piel. Los ejemplos específicas de las mismas incluyen, pero no se limitan a, acné vulgar, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis del polen, psoriasis, erupción medicamentosa, lupus eritematoso, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y similares.
- 30 El tratamiento de la presente invención se refiere a invertir el avance de, mitigar o inhibir la enfermedad o afección que se debe aplicar, o uno o más síntomas de tal enfermedad o afección. Por otra parte, éste incluye la aplicación para inhibir el avance antes de la remisión de la enfermedad, o cuando el síntoma es leve. En enfermedades de la piel, el agravamiento y la remisión se pueden repetir, regularmente o crónicamente. El agente para la prevención y / o tratamiento se utiliza/n también para extender el período de remisión y prevenir el agravamiento. El agente para la 35 prevención también se utiliza para prevenir la aparición de una enfermedad.
- El agravamiento utilizado en la presente descripción se refiere al agravamiento de los síntomas de una enfermedad.
- La remisión utilizada en la presente descripción se refiere a una reducción temporal o permanente o la desaparición de los síntomas de una enfermedad.
- 40 También se describe en la presente memoria un profármaco de los Compuestos (I) y (IA). El profármaco de los Compuestos (I) y (IA) son un compuesto que puede convertirse en el Compuesto (I) o (IA) mediante una reacción por una enzima, ácido gástrico y similar en el cuerpo. Como profármaco, muchas clases son conocidas, y un profármaco apropiado puede seleccionarse de una literatura conocida (por ejemplo, Iyakuhiin no Kaihatsu, Hirokawa Shoten., 1990, volumen 7, ^{página} 163) y sintetizarse mediante un procedimiento conocido. Por ejemplo, como 45 profármaco de los Compuestos (I) y (IA), pueden mencionarse, cuando los Compuestos (I) y (IA) tienen amino, un compuesto en el que el amino se somete a acilación, alquilación o fosforilación, cuando los Compuestos (I) y (IA) tienen hidroxilo, un compuesto en el que el hidroxilo se somete a acilación, alquilación, fosforilación o boración, cuando los Compuestos (I) y (IA) tienen carboxi, un compuesto en el que el carboxi se somete a esterificación o amidación, y similares. El profármaco de los Compuestos (I) y (IA) puede ser cualquiera de hidrato, no hidrato y solvato, y puede 50 formar una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, como en el caso de los Compuestos (I) y (IA).
- Un compuesto preferente utilizado en la presente descripción es un compuesto que tiene propiedades deseables en uno o más artículos de diversos elementos de evaluación requeridos para un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel, productos farmacéuticos u objeto de uso, tales como la actividad farmacológica, así como la estabilidad física, la estabilidad en condiciones fisiológicas, seguridad para el cuero y 55 similares.
- Los Compuestos (I) como se describe y los Compuestos (IA) de la presente invención, y las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos pueden mostrar una acción no preferente sobre los seres vivientes. Incluso en tal caso, la utilidad de un agente para la prevención y / o tratamiento, y un producto farmacéutico de la presente

invención pueden exhibirse al tiempo que reducen una acción no preferente utilizando dosis y procedimiento de administración apropiados.

5 Los Compuestos (I) como se describe y los Compuestos (IA) de la presente invención, incluyen aquellos que posiblemente tienen un estereoisómero tal como isómero geométrico, isómero óptico y similares, tautómeros y similares. La presente invención abarca todos los isómeros posibles y sus mezclas, incluyendo los mismos, y la relación de mezcla de los mismos puede ser cualquiera.

Los Compuestos (I) como se describe y los Compuestos (IA) de la presente invención, y las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos pueden estar presentes como aductos con agua o diversos disolventes, y la presente invención también abarca tales aductos.

10 Una parte o la totalidad de los respectivos átomos en el Compuesto (I) y Compuesto (IA) pueden ser sustituidos por el/los respectivo/s correspondiente/s átomo/s de isótopos, y la presente invención también abarca tales compuestos sustituidos por átomos de isótopos. Por ejemplo, una parte o la totalidad de los átomos de hidrógeno en el Compuesto (I) pueden ser un átomo de hidrógeno que tiene un peso atómico de 2 (átomo de deuterio). Un compuesto que incorpora un radioisótopo, tal como ^3H (tritio) o ^{14}C entre los isótopos es útil para examinar la distribución tisular de un compuesto y seleccionar un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel.

20 Por ejemplo, un compuesto en el que una parte o la totalidad de los respectivos átomos en el Compuesto (I) es/son sustituido/s por el/los respectivo/s correspondiente/s átomo/s de isótopos puede producirse utilizando un bloque de construcción disponible en comercios y de la misma manera que en cada uno de los procedimientos de producción mencionados más arriba. Además, el compuesto en el que una parte o la totalidad de los átomos de hidrógeno en el Compuesto (I) es/son sustituido/s por átomo/s de deuterio puede sintetizarse mediante, por ejemplo, 1) un procedimiento que utiliza peróxido de deuterio, para deuterar ácido carboxílico y similares en condiciones básicas (véase la Patente de Estados Unidos No. 3.849.458), 2) un procedimiento que utiliza un complejo de iridio como catalizador, para deuterar alcohol, ácido carboxílico y similares utilizando óxido de deuterio como fuente de deuterio [ver Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), Vol. 124, No. 10, 2092 (2002)], 3) un procedimiento que utiliza paladio sobre carbono como catalizador, para deuterar ácido graso utilizando solamente un gas de deuterio como fuente de deuterio [ver LIPIDS, Vol. 9, No. 11, 913(1974)], 4) un procedimiento que utiliza metales tales como platino, paladio, rodio, rutenio, iridio y similares como catalizadores, para deuterar ácido acrílico, acrilato de metilo, ácido metacrílico, metacrilato de metilo y similares utilizando el óxido de deuterio, u óxido de deuterio y gas deuterio, como fuente de deuterio (véase el documento JP-S-5-19536, JP-a-61-277648 y JP-a-61-275241), 5) un procedimiento que utiliza un catalizador tal como paladio, níquel, cobre o de cromita de cobre y similares, para deuterar ácido acrílico, metacrilato de metilo y similares utilizando óxido de deuterio como fuente de deuterio (ver JP-a-63-198638) y similares.

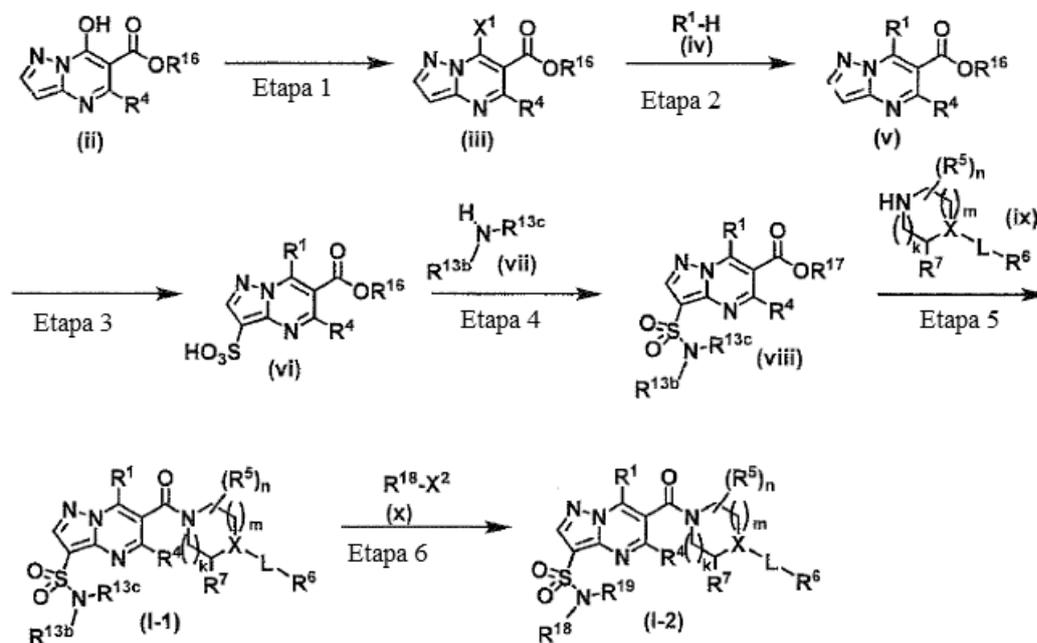
35 El átomo de isótopo utilizado en la presente descripción se refiere a un átomo que tiene un valor atómico o un número en masa diferente de los que generalmente se encuentran de forma natural. Los ejemplos del isótopo en el compuesto de la presente invención incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , y similares.

40 El disolvente inerte utilizado en la presente descripción es un disolvente orgánico o inorgánico, que es líquido a temperatura ambiente o temperatura de reacción, y no muestra ningún cambio en la estructura química después de la reacción. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano (THF), dioxano, tetracloruro de carbono, acetona, acetato de etilo, metaceto de etilo, acetato de isopropilo, éter dietílico, etilenglicol, trietilenglicol, glima, diglima, 1,2-dimetoxietano (DME), acetonitrilo, metanol, etanol, butanol, 2-propanol, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, agua, tolueno, piridina, N, N-dimetilformamida (DMF), dimetilimidazol, N-metilpirrolidina, N-metilpirrolidinona, dimetilpropileneurea, hexano, pentano, nitrobenzoceno, sulfóxido de dimetilo (DMSO), éter difenílico, Dowtherm A (marca registrada), difenilo policlorados, tetralina, heptano, octano, xileno, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N,N-dimetilacetamida, sulfolano, 1,2-dicloroetano y similares.

Los procedimientos de producción del Compuesto (I) se explican a continuación.

50 En los procedimientos de producción que se muestran a continuación, cuando los grupos definidos cambian en las condiciones de los procedimientos de producción o son inapropiados para llevar a cabo los procedimientos de producción, el Compuesto deseado se puede producir mediante la realización de procedimientos para la introducción y eliminación de grupos protectores ejecutados convencionalmente en la síntesis orgánica química (por ejemplo, los procedimientos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999 etc.) o similares. Si es necesario, el orden de las etapas de reacción también se puede cambiar.

Procedimiento de producción 1



[en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13b} , R^{13c} , X , L , k , m y n son cada uno como se define más arriba, R^{16} representa alquilo inferior (el alquilo inferior es como se define más arriba), R^{17} representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (el alquilo inferior es como se define más arriba), R^{16} representa $-C(-O)R^{13e}$ (en la que R^{13e} es como se define más arriba), $-C(=S)R^{13g}$ (en la que R^{13g} es como se define más arriba) o $-S(O)_2R^{14}$ (en la que R^{14} es como se define más arriba), R^{19} es como se define para el R^{13d} mencionado más arriba, X^2 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o hidróxi, y X^1 representa un grupo saliente. Los ejemplos del grupo saliente incluyen sulfoniloxi tal como bencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares, grupos formados por la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de ácido carboxílico tal como alcaniloxi inferior (resto alcanilo inferior de dicho alcaniloxi inferior es como se define para el alcanilo inferior mencionado más arriba), arilcarboniloxi (resto arilo de dicho arilcarboniloxi es como se define para el arilo mencionado más arriba), heterociclocarboniloxi aromático (resto heterociclo aromático de dicho heterociclocarboniloxi aromático es como se define para el grupo heterocíclico aromático antes mencionado) y similares, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de flúor y similares]

Una reacción de conversión de R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13b} , R^{13c} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , X^1 y X^2 puede ejecutarse durante cualquier etapa de (etapa 1)-(etapa 6) en el presente procedimiento de producción.

(etapa 1)

El Compuesto (iii) puede obtenerse haciendo reaccionar compuesto (ii) con 0,5 - 50 equivalentes, preferentemente una cantidad de disolvente de un reactivo introductor de grupo saliente en un disolvente inerte o sin disolvente a una temperatura entre $-30^\circ C$ y $150^\circ C$ durante 15 minutos - 24 horas.

Como reactivo de introducción de grupo saliente, un reactivo adecuado se puede seleccionar de acuerdo al grupo saliente que debe ser utilizado. Por ejemplo, cuando X^1 es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares, puede utilizarse oxocloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tricloroacetilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo o similar. En este caso, se pueden añadir 0,5 - 3 equivalentes de, por ejemplo, N, N-diisopropiletilamina, N, N-dietilanilina o similar.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo utilizando oxocloruro de fósforo sin disolvente a una temperatura entre $80^\circ C$ y $120^\circ C$.

El Compuesto (ii) puede sintetizarse mediante un procedimiento conocido [por ejemplo, el procedimiento que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, volumen 49, página 2526, 2006] o un procedimiento análogo al mismo.

(etapa 2)

El Compuesto (v) puede obtenerse haciendo reaccionar compuesto (iii) con 0,5 - 10 equivalentes, preferentemente 1 - 3 equivalentes, del Compuesto (iv) en un disolvente inerte o sin disolvente durante 15 minutos - 24 horas a una

temperatura entre el punto de fusión y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, y utilizando una base donde sea necesario, y, donde sea además necesario, irradiando una microonda que tiene una energía de 100 - 500 (W) en condiciones de presurización de 1 - 20 atm.

5 Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de bario, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de potasio, hidróxido de litio, hexametildisilano de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, n-butillitio, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, dicitclohexilmetilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilpiperidina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4,3,0] non-5-eno (DBN), 4- (dimetilamino) piridina, Amberlyst A-21 (fabricado por ROHM AND HAAS JAPAN KK.), AG 1-X8
10 (fabricado por Bio-Rad, Richmond, CA), polivinil piridina, morfolinometilpoliestireno y similares.

La microonda se refiere a onda electromagnética de 1 GHz - 1 THz, y se utiliza preferentemente 2450 MHz.

La energía de irradiación es más preferentemente 300 W.

15 Preferentemente, se utiliza DMF, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo como disolvente inerte, carbonato de potasio, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina se utiliza como base, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50 °C y 120 °C durante 1 - 24 horas.

(etapa 3)

El Compuesto (vi) puede obtenerse haciendo reaccionar compuesto (v) con 0,5 - 10 equivalentes, preferentemente 1 - 3 equivalentes, de un agente sulfonante en un disolvente inerte o sin disolvente durante 15 minutos - 48 horas a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse.

20 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, sulfolano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno.

Los ejemplos del agente sulfonante incluyen ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico fumante, trióxido de azufre, dióxido de azufre y similares.

25 (etapa 4)

Compuesto (viii) puede obtenerse a partir del compuesto (vi) mediante el siguiente procedimiento.

30 El Compuesto (vi) es tratado con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un agente halogenante ácido en un disolvente inerte o sin disolvente durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas, a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse para dar un haluro de ácido sulfónico del compuesto (vi). En este caso, pueden añadirse 0,01 - 0,5 equivalentes de DMF, piridina y similares según sea necesario. haluro de ácido sulfónico obtenido se hace reaccionar con 0,5 - 5 equivalentes, preferentemente 1 - 2,5 equivalentes, del compuesto (vii) en presencia de 1 - 10 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de una base en un disolvente inerte a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre -10 °C y 30 °C, durante 15 minutos - 48 horas,
35 preferentemente 1 - 10 horas, para dar compuesto (viii-b) en el que R¹⁷ es alquilo inferior.

Los ejemplos del disolvente inerte que debe ser utilizado para la reacción para dar un haluro de ácido sulfónico incluyen 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno o tolueno.

40 Los ejemplos del agente halogenante ácido incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclorigo de fósforo y similares.

45 Los ejemplos del disolvente inerte que debe utilizarse para la reacción del haluro de ácido sulfónico y el compuesto (vii) incluyen 1,2-dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno o DMF.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N,N-diisopropiletilamina, solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Entre estos, trietilamina es preferente.

50 El Compuesto (viii-a) en el que R¹⁷ es un átomo de hidrógeno puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto (viii-b) en el que R¹⁷ es alquilo inferior con 0,5 - 50 equivalentes de una base apropiada en un disolvente o sin disolvente durante 5 minutos - 48 horas a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente 0 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua, metanol, etanol, THF, DME, DMF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, piridina y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla.

5 Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de potasio, yoduro de litio/piridina y similares. Entre estos, es preferente hidróxido de litio o yoduro de litio/piridina.

Por ejemplo, el Compuesto (I-a) que es el Compuesto (I) en el que R^3 es $-SO_3H$, y el Compuesto (1-b) que es el Compuesto (I) en el que R^3 es $-S(O)_2R^{13j}$ (en la que R^{13j} representa alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s, el alcoxi inferior es como se define para el alcoxi inferior mencionado más arriba, y el sustituyente del alcoxi inferior sustituido es como se define más arriba) puede producirse de acuerdo a la siguiente reacción.

10 Después de que se produce el compuesto A, cuyo sustituyente de la posición 3 ($-SO_3H$) del compuesto (vi) está protegido, compuesto A se hace reaccionar de la misma manera que en la etapa 5 para dar compuesto B cuyo sustituyente de la posición 6 ($COOR^{16}$) del compuesto A se convierte en amida, y después, el sustituyente de la posición 3 del compuesto B (grupo $-SO_3H$ protegido) se desprotege para dar el Compuesto (I-a).

15 De acuerdo al párrafo anterior de la etapa 4, se obtiene un haluro de ácido sulfónico del compuesto (vi) y se hace reaccionar con alcohol inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s para dar el compuesto C que es el compuesto (vi) en la que el sustituyente de la posición 3 es $-S(O)_2R^{13j}$ (en la que R^{13j} es como se define más arriba).

Y después, el compuesto C se hace reaccionar de la misma manera que en la etapa 5 para dar el Compuesto (I-b).

20 En la producción del Compuesto (I-a), la protección y desprotección del sustituyente de la posición 3 puede ejecutarse, por ejemplo, mediante el procedimiento que se describe en "Protective groups in Organic Synthesis, tercera edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons inc. 1999" mencionado más arriba y *similares*, y similares.

(etapa 5)

El Compuesto (I-1) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (viii-a) o el compuesto (viii-b) con el compuesto (ix) de acuerdo al siguiente <procedimiento 1> - <procedimiento 4>.

<procedimiento 1>

25 El Compuesto (viii-a) en el que R^{17} es un átomo de hidrógeno se trata con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un agente halogenante ácido en un disolvente inerte o sin disolvente a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas, para dar un haluro de ácido del compuesto (viii-a). En este caso, pueden añadirse 0,01 - 0,5 equivalente de DMF, piridina o similar según sea necesario. El haluro de ácido obtenido
30 se hace reaccionar con 0,5 - 2 equivalentes, preferentemente 1 - 1,2 equivalentes, del compuesto (ix) en un disolvente inerte en presencia de 1 - 5 equivalentes, preferentemente 1 - 3 equivalentes, de una base a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 10 horas, para dar el Compuesto (I-1).

35 Los ejemplos del disolvente inerte que debe utilizarse en la reacción para obtener el haluro de ácido incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno o tolueno.

Los ejemplos del agente halogenante ácido incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares.

40 Los ejemplos del disolvente inerte que debe utilizarse para la reacción del haluro de ácido con el compuesto (ix) incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno o DMF.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N,N-diisopropiletilamina, solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Entre estos, es preferente trietilamina.

<procedimiento 2>

45 El Compuesto (viii-a) en el que R^{17} es un átomo de hidrógeno se hace reaccionar con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un reactivo para sintetizar anhídrido de ácido mixto en un disolvente inerte o sin disolvente en presencia de 1 - 5 equivalentes, preferentemente 1 - 3 equivalentes, de una base a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$, durante 5 minutos - 24 horas, preferentemente 10 minutos - 2 horas, para dar un anhídrido de ácido mixto del compuesto (viii-a). El anhídrido de ácido mixto obtenido se hace reaccionar con 0,5 - 2 equivalentes, preferentemente 1 - 1,2 equivalentes, del compuesto (ix) a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$, durante 5 minutos - 24 horas, preferentemente 10 minutos - 2 horas, para dar el Compuesto (I-1).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente THF, DMF o acetonitrilo.

5 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletetilamina y similares. Entre estos, es preferente N-metilmorfolina o trietilamina.

Los ejemplos del reactivo para sintetizar anhídrido de ácido mixto incluyen cloroformato de isobutilo, cloroformato de etilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y similares. Entre estos, es preferente cloroformato de isobutilo o cloruro de mesilo.

<procedimiento 3>

10 El Compuesto (viii-a) en el que R¹⁷ es un átomo de hidrógeno se hace reaccionar con 0,5 - 10 equivalentes, preferentemente 0,5 - 5 equivalentes, del compuesto (ix) en un disolvente inerte o sin disolvente, en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 10 equivalentes, o en ausencia de una base, en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un agente de condensación, a una temperatura entre -30 °C y 60 °C, preferentemente entre -30 °C y 40 °C, durante 30 minutos - 72 horas, preferentemente 1 - 18 horas para dar
15 el Compuesto (I-1). En este caso, pueden añadirse 0,5 - 2 equivalentes de, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hidrato del mismo (HOBt·H₂O), o 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno, DMF, THF o acetonitrilo.

20 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletetilamina y similares. Entre estos, es preferente N,N-diisopropiletetilamina o trietilamina.

25 Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida o hidrocloreuro del mismo, 1,1'-carbonildiimidazol, 1,3-diisopropilcarbodiimida, difenilfosforil azida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, mesilato de 1-benzotriazolilo, tosilato de 1-benzotriazolilo, bencenosulfonato de 1-benzotriazolilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, trímico cíclico de anhídrido de ácido 1-propilfosfónico y similares. Entre estos, 1,1'-carbonildiimidazol o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio es preferente.

<procedimiento 4>

30 El Compuesto (viii-b) en el que R¹⁷ es alquilo inferior se hace reaccionar con 1 - 20 equivalentes del compuesto (ix) en un disolvente inerte o sin disolvente, en presencia de 1 - 10 equivalentes de un compuesto organometálico durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas, a una temperatura entre -78 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, para dar el Compuesto (I-1).

35 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen THF, éter dietílico, tolueno, benceno, hexano, pentano y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla.

Los ejemplos del compuesto organometálico incluyen nbutillitio, sec-butillitio, trimetilaluminio y similares. Entre estos, n-butillitio o trimetilaluminio es preferente.

40 El Compuesto (I-1c) en el que R^{13b} es un átomo de hidrógeno también puede obtenerse mediante el tratamiento del Compuesto (I-1b) en el que R^{13b} es tercbutilo con 0,5 - 50 equivalentes o una cantidad de disolvente de un ácido en un disolvente inerte o sin disolvente, a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, durante 5 minutos - 48 hr. En este caso, pueden añadirse 0,5 - 3 equivalentes de p-anisol o trietilsilano.

45 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y similar. Entre estos, es preferente ácido trifluoroacético.

(etapa 6)

50 El Compuesto (1-2) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (I-1c) en el que R^{13b} es un átomo de hidrógeno con el compuesto (x) (el siguiente <procedimiento 1> - <procedimiento 4>).

<procedimiento 1>

5 EL Compuesto (I-1c) se hace reaccionar con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, del compuesto (x) en la que X^2 es un átomo de cloro o un átomo de bromo, en un disolvente inerte o sin disolvente, en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de una base, a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre -10 °C y 50 °C, durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas, para dar el Compuesto (1-2).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, piridina, es preferente cloruro de metileno o DMF.

10 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina, N,N-diisopropiletilamina, solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Entre estos, trietilamina, es preferente piridina o 4-(dimetilamino)piridina.

<procedimiento 2>

15 El Compuesto (x) en el que X^2 es hidroxilo es tratado con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un agente halogenante ácido en un disolvente inerte o sin disolvente, a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre -10 °C y 30 °C, durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas para dar haluro de ácido del compuesto (x). En este caso, pueden añadirse 0,01 - 0,5 equivalentes de DMF, piridina y similares según sea necesario. El haluro de ácido obtenido se hace reaccionar con 0,5 - 2 equivalentes, preferentemente 1 - 1,2 equivalentes, del Compuesto (I-1c) en un disolvente inerte, en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de una base, a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente que debe utilizarse, preferentemente entre -10 °C y 50 °C, durante 15 minutos - 48 horas, preferentemente 1 - 18 horas, para dar el Compuesto (1-2).

25 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado para la reacción para obtener haluro de ácido incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno o tolueno.

Los ejemplos del agente halogenante ácido incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares.

30 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado para la reacción de haluro de ácido y Compuesto (I-1c) incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, piridina, es preferente cloruro de metileno o DMF.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina, N,N-diisopropiletilamina, solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Entre estos, trietilamina, es preferente piridina o 4-(dimetilamino)piridina.

<procedimiento 3>

35 El Compuesto (x) en el que X^2 es hidroxilo se hace reaccionar con 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un reactivo para sintetizar anhídrido de ácido mixto en un disolvente inerte o sin disolvente, en presencia de 1 - 5 equivalentes, preferentemente 1 - 3 equivalentes, de una base, a una temperatura entre -30 °C y 40 °C, preferentemente entre -30 °C y 0 °C durante 5 minutos - 24 horas, preferentemente 10 minutos - 2 horas, para dar un anhídrido de ácido mixto del compuesto (x). El anhídrido de ácido mixto obtenido se hace reaccionar con 0,5 - 2 equivalentes, preferentemente 1 - 1,2 equivalentes, del Compuesto (I-1c) a una temperatura entre -30 °C y 40 °C, preferentemente entre -30 °C y 30 °C, durante 5 minutos - 24 horas, preferentemente 10 minutos - 2 horas, para dar Compuesto (1-2).

45 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente THF, DMF o acetonitrilo.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina y similares. Entre estos, es preferente N-metilmorfolina o trietilamina.

50 Los ejemplos del reactivo para sintetizar anhídrido de ácido mixto incluyen cloroformato de isobutilo, cloroformato de etilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y similares. Entre estos, es preferente cloroformato de isobutilo o cloruro de mesilo.

<procedimiento 4>

El Compuesto (x) en la que X^2 es hidroxilo se hace reaccionar con 0,3 - 20 equivalentes, preferentemente 0,1 - 10 equivalentes, del compuesto (I-1c) en un disolvente inerte o sin disolvente en presencia o ausencia de 1 - 20

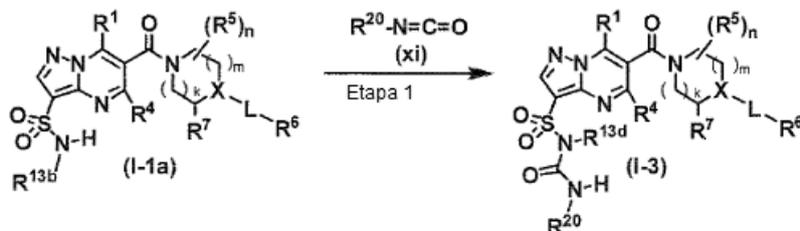
5 equivalentes, preferentemente 1 - 10 equivalentes, de una base en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de un agente de condensación a una temperatura entre -30 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 80 °C, durante 30 minutos - 72 horas, preferentemente 1 - 30 hora, para dar el Compuesto (1-2). En este caso, puede añadirse 0,5 - 2 equivalentes de, por ejemplo, HOBt, HOEt·H₂O, 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina o similar.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, piridina, THF, DME, tolueno, DMF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente cloruro de metileno, DMF, THF o acetonitrilo.

10 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, DBN y similares. Entre estos, DBU, N,N-diisopropiletilamina o trietilamina es preferente.

15 Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida o hidrocloreto de los mismos, 1,1'-carbonyldiimidazol, 1,3-diisopropilcarbodiimida, difenilfosforil azida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, mesilato de 1-benzotriazolilo, tosilato de 1-benzotriazolilo, bencenosulfonato de 1-benzotriazolilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio, trímero cíclico de anhídrido de ácido 1-propilfosfónico y similares. Entre estos, es preferente 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida o hidrocloreto del mismo o 1,1'-carbonyldiimidazol.

Procedimiento de producción 2



20 [en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{13b}, R^{13d}, X, L, k, m y n son cada uno como se define más arriba, R²⁰ representa alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente/s (el alquilo inferior es como se define más arriba, y el sustituyente del alquilo inferior sustituido es como se define más arriba) o arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s (el arilo es como se define más arriba, y el sustituyente del arilo sustituido es como se define más arriba)]

25 Una reacción de conversión de cada uno de R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{13b}, R^{13d} y R²⁰ puede ejecutarse durante la etapa 1 del procedimiento de producción.

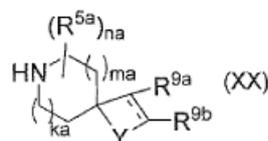
(etapa 1)

30 El Compuesto (1-3) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (I-1a) que es el Compuesto (I-1) en el que R^{13c} es un átomo de hidrógeno con 0,5 - 50 equivalentes, preferentemente 3 - 20 equivalentes, del compuesto (xi) o un equivalente del mismo en un disolvente inerte o sin disolvente, en presencia de 1 - 20 equivalentes, preferentemente 1 - 5 equivalentes, de una base, a una temperatura entre -30 °C y 150 °C durante 15 minutos - 48 horas.

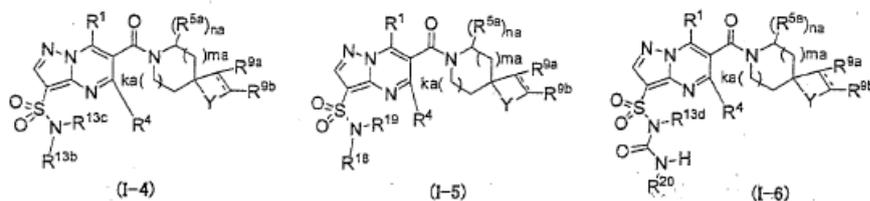
35 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, THF, DME, tolueno, DMF, dioxano, acetato de etilo acetona, metiletil cetona y similares, y estos pueden ser utilizados solos o en forma de una mezcla. Entre estos, es preferente dioxano, acetona o metiletilcetona.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares. Entre estos, es preferente carbonato de potasio o N,N-diisopropiletilamina.

40 El siguiente Compuesto (1-4), (1-5) y (1-6) puede obtenerse utilizando la correspondiente amina cíclica, compuesto (XX)

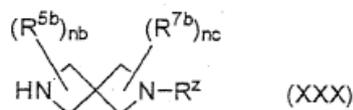


(en la que --- , R^{5a} , R^{9a} , R^{9b} , Y , ka , ma y na son cada uno como se define más arriba), y mediante un procedimiento similar a los procedimientos de producción 1 y 2 mencionados más arriba.

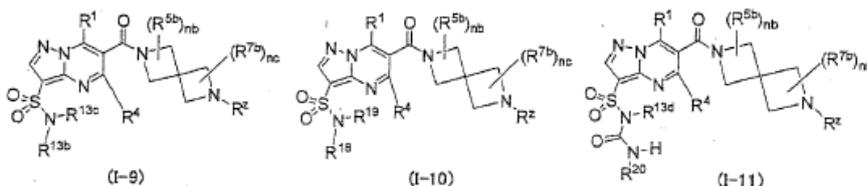


5 (en la que --- , R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{9a} , R^{9b} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y ka , ma y na son cada uno como se define más arriba)

Los siguientes Compuestos (I-9), (I-10) y (I-11) pueden obtenerse utilizando la correspondiente amina, compuesto (XXX)



10 en la que R^2 , R^{5b} , R^{7b} , nb y nc son cada uno como se define más arriba, y mediante un procedimiento similar a los procedimientos de producción 1 y 2 mencionados más arriba.



(en la que R^1 , R^4 , R^{5b} , R^{7b} , R^2 , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , nb y nc son cada uno como se define más arriba)

15 Cada grupo funcional en el Compuesto (I) como se describe y el Compuesto (IA) de la presente invención también pueden convertirse mediante un procedimiento conocido [por ejemplo, el procedimiento que se describe en Comprehensive Organic Transformations 2° edición, R.C. Larock, Vch Verlagsgesellschaft Mbh, 1999 y similares] o procedimientos similares a los mismos.

20 Los compuestos intermedios y los compuestos deseados en los respectivos procedimientos de producción mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse mediante la aplicación de procedimientos de purificación por separación utilizados habitualmente en la química orgánica sintética, tales como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversas cromatografías o similar. Además, los compuestos intermedios también pueden ser sometidos a una siguiente reacción sin purificación particular.

25 Cuando se ha de obtener una sal de Compuesto (I) como se describe o del Compuesto (IA) de la presente invención, el Compuesto (I) o (IA), obtenido en la forma de una sal se puede purificar directamente. Cuando se obtiene en una forma libre, el Compuesto (I) o (IA) se puede disolver o suspender en un disolvente adecuado, y se añade un ácido o base al mismo para formar una sal, que puede ser aislada y purificada.

Los ejemplos específicos de las fórmulas estructurales de los Compuestos (I) como se describen y Compuestos (IA) obtenidos por la presente invención se muestran en la Tabla 1-1 a Tabla 1-8. Sin embargo, los Compuestos de la presente invención no se limitan a los mismos.

[Tabla 1-1]

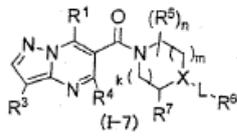


Tabla 1-1

Compuesto No.	$-R^1$	$(R^5)_n$ $-N$ k R^7	$-R^4$	$-R^3$
a-1			H	
a-2*			H	
a-3*			H	
a-4*			H	
a-5*			H	
a-6			H	
a-7			H	
a-8*			H	
a-9			H	
a-10			H	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-2]

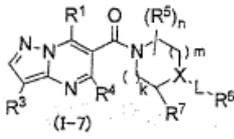


Tabla 1-2

Compuesto No.	$-R^1$	$(R^5)_n$ $(-N-)$ $(-X-L-R^6)$ $(-R^7)$	$-R^4$	$-R^3$
a-11*			-H	
a-12			-H	
a-13			-H	
a-14			-H	
a-15*			-H	
a-16*			-H	
a-17			-H	
a-18			-H	
a-19			-H	
a-20			-H	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-3]

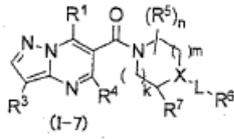


Tabla 1-3

Compuesto No.	$-R^1$	$(R^5)_n$ $(-CH_2-)_m$ $(-CH_2-)_k$ $X-L-R^6$ R^7	$-R^4$	$-R^3$
a-21			$-H$	
a-22			$-H$	
a-23			$-H$	
a-24			$-H$	
a-25*			$-H$	
a-26*			$-H$	
a-27*			$-H$	
a-28*			$-H$	
a-29			$-H$	
a-30			$-H$	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-4]

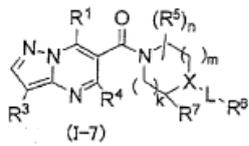


Tabla 1-4

Compuesto No.	$-R^1$	$(R^5)_n$ $()_m$ $()_k$ R^7 $X-L-R^6$	$-R^4$	$-R^3$
a-31			$-H$	
a-32			$-H$	
a-33			$-H$	
a-34			$-H$	
a-35			$-H$	
a-36			$-H$	
i-37*			$-H$	
a-38			$-H$	
a-39			$-H$	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-6]

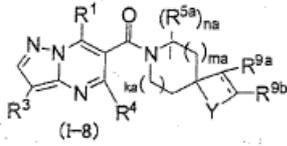


Tabla 1-6

Compuesto No.	R^1	$(\text{R}^{5a})_{na}$ ka	R^4	R^3
a-43			-H	
a-44			-H	
a-45*			-H	
a-46			-H	
a-47			-H	
a-48			-H	
a-49			-H	
a-50			-H	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-7]

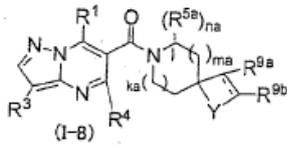


Tabla 1-7

Compuesto No.	$-R^1$	$(R^{5a})_{na}$ ka ma R^{9a} R^{9b}	$-R^4$	$-R^3$
a-51			-H	
a-52			-H	
a-53			-H	
a-54			-H	
a-55			-H	
a-56			-H	
a-57			-H	
a-58*			-H	
a-59*			-H	

5 *Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones

[Tabla 1-8]

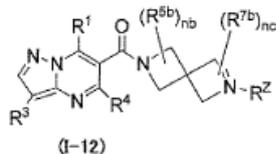


Tabla 1-8

Compuesto No.	$\leftarrow R^1$	$(R^{5b})_{nb}$	$(R^{7b})_{nc}$	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^4$	$\leftarrow R^3$
a-60						
a-61						

5 A continuación, la acción farmacológica del compuesto representativo se explica específicamente por ejemplos prueba.

Ejemplo de Prueba 1: acción supresora sobre la reacción de edema en oreja inducida por dinitrofluorobenceno en ratón

10 Ratones viejos BALB/c de 5 semanas a 6 semanas (hembra, suministrados por CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC) fueron adquiridos y, después de la cuarentena y la habituación, se utilizaron los que mostraban satisfactorio aumento de peso corporal y estaban libres de apariencia anormal para iniciar la prueba a partir de las 7 semanas de edad. Los animales fueron alojados y criados en jaulas de plástico (6 ratones por jaula) en una cámara de cría establecida a temperatura ambiente 19 - 25 ° C, humedad de 30 - 700, 12 horas de iluminación por día (07 a.m.-7 p.m.), con acceso libre a un alimento sólido disponible en comercios y agua.

15 Un día antes del ensayo, el abdomen se afeitó, y se aplicó una solución de dinitrofluorobenceno (fabricada por Nacalai Tesque) en acetona (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) {concentración de 0,5% [% de peso (p) / volumen (v)]} a la parte afeitada de los ratones BALB/c en 100 µl para sensibilización. En el día 5 después de la sensibilización, se aplicó una solución de dinitrofluorobenceno-acetona [concentración del 0,2% (% p/ v)] a la parte delantera y la parte posterior de la aurícula en 10 µl cada uno (total de 20 µl) para inducir la reacción. Se aplicó un
 20 compuesto de ensayo disuelto en acetona hasta la concentración de 1% (% p/ v) a la parte delantera y la parte posterior de la aurícula 1 hora antes y 3 horas después de la inducción de la reacción cada uno en 10 µl (total de 20 µl). Después de la aplicación, la parte aplicada fue secada con aire por un secador.

25 Un grupo al que se le administró el compuesto de ensayo por recubrimiento fue tomado como un grupo de administración del compuesto de ensayo, y un grupo al que se le administró acetona (disolvente) mediante recubrimiento en lugar del compuesto de ensayo se tomó como grupo de administración de disolvente. Además, un grupo libre de la sensibilización e inducción de reacción y al que se le administró acetona por recubrimiento en lugar del compuesto de ensayo se tomó como un grupo normal. El espesor de la aurícula se midió inmediatamente antes de la inducción de la reacción y 24 horas después de la inducción con un calibre de espesor dial (fabricado por OZAKI MFG. CO., LTD., G-1A), y la diferencia entre ellos se tomó como edema de oreja . La tasa de supresión de
 30 edema de oreja (%) se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Fórmula I]

$$\text{tasa de supresión de edema de oreja (\%)} = \frac{\left[\text{valor del grupo de administración de disolvente} \right] - \left[\text{valor del grupo de administración del compuesto de ensayo} \right]}{\left[\text{valor del grupo de administración de disolvente} \right] - \left[\text{valor del grupo normal} \right]} \times 100$$

[Tabla 2]

Compuesto No.	Tasa de supresión de edema de oreja (%)
a-6	30
a-14	25
1 a-43	40

Ejemplo de ensayo 2: acción supresora sobre la reacción de edema de oreja inducida por dinitrofluorobenceno en ratón

5 Ratones viejos BALB/c de 5 semanas (hembra, suministrados por CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC) fueron adquiridos y, después de la cuarentena y la habituación, se utilizaron los que mostraban satisfactorio aumento de peso corporal y estaban libres de apariencia anormal para iniciar la prueba a partir de las 7 semanas de edad. Los animales fueron alojados y criados en jaulas de plástico (6 ratones por jaula) en una cámara de cría establecida a temperatura ambiente 19 - 25 ° C, humedad de 30 - 700, 12 horas de iluminación por día (07 a.m.-7 p.m.), con acceso libre a un alimento sólido disponible en comercios y agua.

10 Un día antes del ensayo, el abdomen se afeitó, y se aplicó una solución de dinitrofluorobenceno (fabricada por Nacalai Tesque) en acetona (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) {concentración de 0,5% [% de peso (p) / volumen (v)]} a la parte afeitada de los ratones BALB/c en 100 µl para sensibilización. En el día 5 después de la sensibilización, se aplicó una solución de dinitrofluorobenceno-acetona [concentración del 0,2% (% p/ v)] a la parte delantera y la parte posterior de la aurícula en 10 µl cada uno (total de 20 µl) para inducir la reacción. Se aplicó un compuesto de ensayo disuelto en 50% acetona-50% etanol (%p/v) hasta la concentración de 1% (% p/ v) a la parte delantera y la parte posterior de la aurícula 1 hora antes y 3 horas después de la inducción de la reacción cada uno en 10 µl (total de 20 µl). Después de la aplicación, la parte aplicada fue secada con aire por un secador.

15 Un grupo al que se le administró el compuesto de ensayo por recubrimiento fue tomado como un grupo de administración del compuesto de ensayo, y un grupo al que se le administró 50% acetona-50% etanol (%p/v) (disolvente) mediante recubrimiento en lugar del compuesto de ensayo se tomó como grupo de administración de disolvente. Además, un grupo libre de la sensibilización e inducción de reacción y al que se le administró 50% acetona-50% etanol (%p/v) por recubrimiento en lugar del compuesto de ensayo se tomó como un grupo normal. El espesor de la aurícula se midió inmediatamente antes de la inducción de la reacción y 24 horas después de la inducción con un calibre de espesor dial (fabricado por OZAKI MFG. CO., LTD., G-1A), y la diferencia entre ellos se tomó como edema de oreja . La tasa de supresión de edema de oreja (%) se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Fórmula 2]

$$\text{tasa de supresión de edema de oreja (\%)} = \frac{\left[\text{valor del grupo de administración de disolvente} \right] - \left[\text{valor del grupo de administración del compuesto de ensayo} \right]}{\left[\text{valor del grupo de administración de disolvente} \right] - \left[\text{valor del grupo normal} \right]} \times 100$$

30 Tabla 3

Compuesto No.	Tasa de supresión de edema de oreja (%)
a-22	16
a-27	47
a-40	32

*Compuesto que no está dentro de la definición de las reivindicaciones.

A partir de los resultados anteriores, se encontró que el compuesto de la presente invención tiene una acción para suprimir el edema de oreja y tratar enfermedades de la piel.

Los Compuestos (I) y (IA) de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar solos, tal como están, en general, se proporcionan deseablemente como diversas preparaciones farmacéuticas. Además, tales preparaciones farmacéuticas se usan para animales y seres humanos.

5 La preparación farmacéutica relativa a la presente invención puede contener, como principio activo, los Compuestos (I) y (IA) de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos solos o como una mezcla con un principio activo para cualquier otro tratamiento. Por otra parte, la preparación farmacéutica puede producirse mezclando el principio activo con uno o mas tipos de vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyente, disolvente, excipientes o similares) de acuerdo a cualquier procedimiento bien conocido en el campo técnico de la ciencia farmacéutica.

10 Como vía de administración, una vía más eficaz para el tratamiento se emplea de manera deseable, que puede ser una vía oral o parenteral tal como vía intravenosa, vía externa o similares.

La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, comprimido, inyección, pomada o similar.

15 El comprimido puede ser producido utilizando un excipiente tal como lactosa o similar, un disgregante tal como almidón o similar, un lubricante tal como estearato de magnesio o similar, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o similar, y es adecuado para la administración oral.

La inyección o similar se puede producir utilizando un diluyente tal como una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de solución salina y una solución de glucosa o similares, o un disolvente o similar.

El ungüento puede producirse a partir de una base tal como vaselina y similares y un aditivo tal como alcohol estearílico y similares.

20 La dosis y frecuencia de administración de los Compuestos (I) y (IA) de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo varía dependiendo del modo de administración, la edad y el peso corporal de los pacientes, la naturaleza y la gravedad de los síntomas que deben ser tratados o similares, generalmente está dentro del intervalo de 0,01 a 1000 mg, preferentemente 0,05 a 100 mg, para la administración oral a un adulto, que se administra una vez o en varias porciones al día. En el caso de la administración intravenosa, la administración
25 externa o similar, 0,001 a 1000 mg, preferentemente 0,01 a 100 mg, se administra a un adulto una vez o en varias porciones al día. Sin embargo, estas frecuencias de dosis y de administración varían dependiendo de las diversas condiciones mencionadas más arriba.

La presente invención se explica en más detalle a continuación mediante los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, que no deben ser interpretados como limitativos.

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) usado en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, se midieron a 270 MHz o 300 MHz, y los protones de intercambio pueden no ser observados claramente dependiendo del Compuesto y condiciones de medición. La indicación de la multiplicidad de las señales es convencional, donde br significa una señal aparentemente amplia.

[Ejemplo 1]

35 N-[7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo^{1,5-a}]pirimidin-3-ilsulfonil] ciclopropanocarboxamida (compuesto a-1)

(etapa 1)

7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

40 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 49, página 2526, 2006) (3,20 g, 15,5 mmol) se disolvió en oxicluro de fósforo (30 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml, 30,9 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 3 horas. Después de la confirmación del consumo de los materiales de partida, se evaporó oxicluro de fósforo bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se añadió en gotas a una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio bajo enfriamiento con hielo. A la solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio se añadió acetato de
45 etilo y la mezcla se extrajo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida.

50 El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilacetamida (30 ml), se añadieron 4-fluoro-2-metilnilina (2,2 ml, 20,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml, 30,9 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, a la mezcla de reacción se añadió en gotas solución acuosa al 5% de ácido cítrico, se añadió cloroformo, y la mezcla se extrajo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (3,14 g, 65%).

ESI-MS m/z: 315 (M+H)⁺; ^1H -RMN (CDCl₃, δ): 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,46 (d,

J = 2,3 Hz, 1H), 6,55-7,09 (m, 3H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

5 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,500 g, 1,59 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), se añadió ácido clorosulfónico (0,21 ml, 3,19 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió un disolvente mixto 1/1 de éter diisopropílico y 2-propanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales resultantes se filtraron por succión y se lavaron con 2-propanol para dar el compuesto del título (0,580 g, 92%).

10 ESI-MS m/z: 395 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,96-7,46 (m, 4H), 8,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

15 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,400 g, 1,01 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió en 1,2-dicloroetano (4 ml), se añadieron cloruro de tionilo (0,29 ml, 4,05 mmol) y DMF (0,024 ml, 0,304 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (4 ml), se añadieron terc-butilamina (0,21 ml, 2,02 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,53 mmol) en gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 1 mol/l de ácido clorhídrico se añadió en gotas a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,29 g, 63%).

20 ESI-MS m/z: 450 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,22 (s, 9H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,82-7,12 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

(etapa 4)

25 N-terc-butyl-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

30 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,23 g, 0,624 mmol) obtenido en la etapa 3 se disolvió en etanol (2 ml), se añadió 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 4 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió 2 mol/l de ácido clorhídrico en gotas para ajustar la mezcla de reacción a pH 1, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida.

35 El residuo (0,265 g) obtenido más arriba se disolvió en DMF (3 ml), se añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,142 g, 0,748 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,113 g, 0,748 mmol) y 4-fenilpiperidina (0,120 g, 0,748 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió en gotas solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=9/1) para dar el compuesto del título (0,143 g, 41%).

40 ESI-MS m/z: 565 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,28 (s, 9H), 1,39-1,58 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,59-2,74 (m, 1H), 3,85-4,26 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 6,89-1,40 (m, 8H), 8,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

(etapa 5)

7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

45 N-terc-butyl-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,874 g, 1,548 mmol) obtenido en la etapa 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (13 ml), se añadió anisol (0,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=10/1) para dar el compuesto del título (0,442 g, 56%).

ESI-MS m/z: 509 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₅, δ) : 1,57-1,71 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,78-3,82 (m., 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 7,05-7,33 (m, 10H), 8,28(s, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,04 (s, 1H).

(etapa 6)

50 N-[7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropanocarbox

amida (compuesto a-1)

5 Ácido ciclopropanocarboxílico (0,066 g, 0,768 mmol) se disolvió en DMF (0,8 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,125 g, 0,768 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,078 g, 0,154 mmol) obtenido en la etapa 5 y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-en (0,140 g, 0,922 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió solución acuosa al 5% de ácido cítrico para desactivar la reacción, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=10/1) para dar el compuesto del título (0,026 g, 29%).

10 ESI-MS m/z: 577 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 0,82-0,90 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 3,83-4,15 (m, 4H), 6,96 (td, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 7,30-7,36 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

[Ejemplo de referencia 2]

N-etil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-2)

15 (etapa 1)

3-(N-etilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,500 g, 1,268 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 etapa 2 y etilamina (2,0 mol/l de solución THF; 2,5 ml, 5,071 mmol) en lugar de terc-butilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,178 g, 33%).

20 (etapa 2)

N-etil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-2)

25 Utilizando 3-(N-etilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,178 g, 0,423 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,057 g, 25%).

ESI-MS m/z: 537 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43-1,55 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,75-4,00 (m, 4H), 4,94 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,14-7,36 (m, 6H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,43(s, 1H).

[Ejemplo de referencia 3]

30 N-etil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-3)

35 Utilizando 3-(N-etilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,483 g, 1,145 mmol) obtenido en el Ejemplo 2 etapa 1 y hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,099 g, 0,458 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,020 g, 3%).

ESI-MS m/z: 555 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,93-4,19 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 6,87-7,20 (m, 7H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

[Ejemplo de referencia 4]

40 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-4)

(etapa 1)

7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]pirazolo[1,5-a].pirimidina-6-carboxilato de etilo

45 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,970 g, 2,460 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 etapa 2 y 2,2,2-trifluoroetilamina (0,975 g, 9,838 mmol) en lugar de tercbutilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,024 g, 87%).

(etapa 2)

7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

sulfonamida (compuesto a-4)

5 Utilizando 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-3-[N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,142 g, 0,298 mmol) obtenido en la etapa 1 y hidrocloreuro de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,072 g, 0,335 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,028 g, 21%).

ESI-MS m/z: 609 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,39-1,52 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 2H), 4,11-4,30 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 6,91-7,20 (m, 7H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

[Ejemplo de referencia 5]

10 N-ciclopropil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-5)

(etapa 1)

3-(N-ciclopropilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

15 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,400 g, 1,145 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 etapa 2 y ciclopropilamina (0,261 g, 4,580 mmol) en lugar de tercbutilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,496 g, 100%).

(etapa 2)

N-ciclopropil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-5)

20 Utilizando 3-(N-ciclopropilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,496 g, 1,145 mmol) obtenido en la etapa 1 y hidrocloreuro de 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,072 g, 0,335 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,0283 g, 3%).

25 ESI-MS m/z: 567 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,61-0,64 (m, 2H), 0,72-0,76 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 1H), 4,07-4,23 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 6,91-7,20 (m, 7H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

[Ejemplo 6]

N-[7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropanocarboxamida (compuesto a-6)

(etapa 1)

30 7-(2-clorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (3,00 g, 14,5 mmol) y 2-cloroanilina (2,77 g, 21,7 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilfenilamina y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,44 g, 31%).

(etapa 2)

35 Ácido 7-(2-clorofenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[2,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-clorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,44 g, 4,55 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (1,10 g, 94%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-clorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

40 Utilizando ácido 7-(2-clorofenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (1,70 g, 4,30 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,94 g, 100%).

(etapa 4)

N-terc-butyl-7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

45 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-clorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,94 g, 4,30

mmol) obtenido en la etapa 3 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,804 g, 33%).

(etapa 5)

7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 5 Utilizando N-terc-butil-7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,804 g, 1,417 mmol) obtenido en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,499 g, 69%).

(etapa 6)

- 10 N-[7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropanocarboxamida (compuesto a-6)

Utilizando 7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,098 mmol) obtenido en la etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,034 g, 29%).

- 15 ESI-MS m/z: 579 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,84-0,90 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,54-7,59 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

[Ejemplo 7]

7-(2-clorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-7)

- 20 7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,098 mmol) obtenido en el Ejemplo 6 etapa 5 se disolvió en acetona (0,5 ml), se añadieron carbonato de potasio (0,041 g, 0,293 mmol) y etilisocianato (0,017 g, 0,245 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para desactivar la reacción, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=99/1) para dar el compuesto del título (0,027 g, 48%).

- 25 ESI-MS m/z: 582 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 4,15-4,30 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,20-7,44 (m, 6H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,52 (s, 2H).

- 30 [Ejemplo 8]

7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonilcarbamato de metilo (compuesto a-8) (referencia)

- 35 7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,070 g, 0,137 mmol) obtenida en el Ejemplo 6 etapa 5 se disolvió en diclorometano (0,7 ml), y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron piridina (0,325 g, 4,110 mmol) y cloroformato de metilo (0,350 g, 3,699 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico para desactivar la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=99/1) para dar el compuesto del título (0,031 g, 40%).

- 40 ESI-MS m/z: 569 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,35-1,51 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,06-4,40 (m, 4H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 6H), 7,57 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

[Ejemplo 9]

- 45 N-[7-(2-clorofenilamino)-6-(4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropano carboxamida (compuesto a-9)

(etapa 1)

N-terc-butil-7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 50 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-clorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,25 g, 8,82 mmol) obtenido en el Ejemplo 6 etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,87 g, 10,46 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina,

y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,42 g, 59%).

(etapa 2)

7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 5 Utilizando N-terc-butil-7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-e]pirimidina-3-sulfonamida (2,24 g, 4,14 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,49 g, 68%).

(etapa 3)

N-{7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropanocarboxamida (compuesto a-9)

- 10 Utilizando 7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,080 g, 0,151 mmol) obtenida en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,080 g, 89%).

- 15 ESI-MS m/z: 597 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,64-0,82 (m, 4H), 1,40-1,78 (m, 4H), 1,98-2,23 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,76-4,02 (m, 2H), 7,09-7,55 (m, 8H), 8,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

[Ejemplo 10]

7-(2-clorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-10)

- 20 Utilizando 7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,080 g, 0,151 mmol) obtenida en el Ejemplo 9 etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,106 g, 94%).

ESI-MS m/z: 600 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21-2,69 (m, 4H), 2,07-2,23 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2E), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,75-4,04 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7,09-7,57 (m, 8H), 8,34 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

- 25 [Ejemplo de referencia 11]

7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-11)

(etapa 1)

7-(2-clorofenilamino)-3-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

- 30 Utilizando ácido 7-(2-clorofenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,400 g, 1,008 mmol) obtenido en el Ejemplo 6 etapa 2 y 2-metoxietilamina (0,303 g, 4,032 mmol) en lugar de tercbutilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,459 g, 100%).

(etapa 2)

- 35 7-(2-clorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-11)

Utilizando 7-(2-clorofenilamino)-3-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,459 g, 1,008 mmol) obtenido en la etapa 1 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,158 g, 0,881 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,086 g, 15%).

- 40 ESI-MS m/z: 587 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,31-1,45 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,49 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,89-4,26 (m, 4H), 5,37 (t, J = 5,9 Hz, 1E), 6,96-7,10 (m, 4H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

[Ejemplo 12]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]ciclopropanocarboxamida (compuesto a-12)

- 45 (etapa 1)

7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,00 g, 24,1 mmol) y 2-cloro-5-metilaniлина (8,54 g, 60,3 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilaniлина, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (2,94 g, 37%).

(etapa 2)

5 Ácido 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-carboxilato de etilo (2,94 g, 8,89 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (3,60 g, 99%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

10 Utilizando ácido 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (3,00 g, 7,30 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (3,30 g, 97%).

(etapa 4)

15 N-terc-butyl-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,31 g, 4,96 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,92 g, 5,14 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,85 g, 41%).

(etapa 5)

20 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butyl-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,85 g, 1,42 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,42 g, 55%).

(etapa 6)

25 N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropano carboxamida (compuesto a-12)

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,08 g, 0,147 mmol) obtenida en la etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,072 g, 80%).

30 ESI-MS m/z: 611 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 0,82-0,89 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,52-2,56 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 6,94-7,13 (m, 5H), 7,22 (br s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,77 (br s, 1H).

[Ejemplo 13]

35 N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}etanocarboxamida (compuesto a-13)

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,08 g, 0,147 mmol) obtenida en el Ejemplo 12 etapa 5 y ácido propiónico (0,055 ml, 0,737 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,081 g, 92%).

40 ESI-MS m/z: 599 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,08 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 6,94-7,14 (m, 5H), 7,23 (br s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,80 (brs, 1H).

[Ejemplo 14]

45 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-14)

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,08 g, 0,147 mmol) obtenida en el Ejemplo 12 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se

obtuvo el compuesto del título (0,056 g, 62%).

ESI-MS m/z: 614 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,16 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35-1,39 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H), 4,12-4,32 (m, 2H), 6,70 (br s, 1H), 6,95-7,14 (m, 5H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H).

5 [Ejemplo de referencia 15]

N-etil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-15)

(etapa 1)

7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-3-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

10 Utilizando ácido 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,72 g, 1,75 mmol) obtenido en el Ejemplo 12 etapa 2 y etilamina (2,0 mol/l de solución de THF; 3,5 ml, 7,01 mmol) en lugar de terc-butilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,67 g, 87%).

(etapa 2)

15 N-etil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-15)

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-3-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,084 g, 0,205 mmol) obtenido en la etapa 1 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,030 g, 0,183 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,019 g, 16%).

20 ESI-MS m/z: 571 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 5 3H), 1,20-1,43 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,20-4,40 (m, 4H), 4,97 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90-7,27 (m, 6H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

[Ejemplo de referencia 16]

N-etil-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-16)

25 (etapa 1)

7-(4-cloro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,00 g, 24,1 mmol) y 4-cloro-2-metilanilina (5,13 g, 36,2 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (3,80 g, 48%).

30 (etapa 2)

Ácido 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (3,80 g, 11,5 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (4,58 g, 97%).

(etapa 3)

35 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-3-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a] pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (1,00 g, 2,43 mmol) obtenido en la etapa 2 y etilamina (2,0 mol/l de solución de THF; 4,9 ml, 9,74 mmol) en lugar de terc-butilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,01 g, 95%).

(etapa 4)

40 N-etil-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-16)

Utilizando 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-3-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,33 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,26 g, 1,44 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,029 g, 6%).

45 ESI-MS m/z: 569 (M-H)⁻; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,72-1,87 (m, 2H), 2,39 (a,

3H), 2,58-2,80 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,25-4,03 (m, 2H), 4,05-4,28 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,95-7,30 (m, 6H), 7,37 (s, -H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

[Ejemplo 17]

5 N-[7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil]acetamida (compuesto a-17)

7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,098 g, 0,175 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 etapa 5 se disolvió en piridina (2 ml), se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (0,023 g, 0,189 mmol) y cloruro de acetilo (0,25 ml, 3,50 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 2 horas. Se añadió en gotas 1 mol/l de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol=9/1) para dar el compuesto del título (0,013 g, 14%).

15 ESI-MS m/z: 551 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,44-1,62 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,4,0 (s, 3H), 2,56-2,76 (m, 1H), 3,63-4,43 (m, 4H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,04-7,37 (m, 7H), 8,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[Ejemplo 18]

N-{7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-18)

(etapa 1)

20 7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (15,0 g, 72,4 mmol) y 2-cloro-4-metilanilina (20,5 g, 144,7 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (8,37 g, 35%).

(etapa 2)

25 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (8,37 g, 25,3 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (10,7 g, 100%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

30 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (10,66 g, 25,3 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (11,17 g, 95%).

(etapa 4)

35 N-terc-butil-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (11,17 g, 24,0 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (5,93 g, 33,09 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (8,33 g, 63%).

(etapa 5)

40 7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (3,80 g, 6,34 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (2,22 g, 64%).

(etapa 6)

45 N-{7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-18)

Utilizando

5 7-(2-cloro-4-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,092 mmol) obtenida en la etapa 5 como material de partida y ácido propiónico (0,034 ml, 0,460 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,052 g, 93%).

ESI-MS m/z: 599 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1,31-1,43 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,56-2,65 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 4H), 6,96-7,29 (m, 6H), 7,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

[Ejemplo 19]

10 N-{7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-19)

(etapa 1)

7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

15 Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (7,50 g, 36,2 mmol) y 2,4-dicloroanilina (5,30 g, 32,6 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilnilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (9,09 g, 72%).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

20 Utilizando 7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (9,09 g, 25,9 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (8,69 g, 78%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

25 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (8,69 g, 20,2 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (7,74 g, 79%).

(etapa 4)

N-terc-butil-7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

30 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,98 g, 6,13 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,5 g, 8,18 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (1,57 g, 41%).

(etapa 5)

7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

35 Utilizando N-terc-butil-7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (1,57 g, 2,53 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,30 g, 91%).

(etapa 6)

N-{7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-19)

40 Utilizando 7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido propiónico (0,033 ml, 0,444 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,034 g, 62%).

45 ESI-MS m/z: 619 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61-2,69 (m, 1H), 4,09-4,35 (m, 4H), 6,97-7,13 (m, 4H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

[Ejemplo 20]

7-(2,4-diclorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-20)

- 5 Utilizando 7-(2,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en el Ejemplo 19 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,038 g, 67%).

ESI-MS m/z: 634 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 1), 3,21-3,30 (m, 2H), 4,00-4,11 (m, 4H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,98-7,13 (m, 4H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,55 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

10 [Ejemplo 21]

7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-21)

(etapa 1)

7-(2-cloro-4-fluorofenilamino) pirazolo [1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

- 15 Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 24,1 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (2,81 g, 19,3 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (5,56 g, 69%).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfónico

- 20 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,55 g, 16,6 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (6,09 g, 88%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

- 25 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (6,09 g, 14,7 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (4,98 g, 72%).

(etapa 4)

N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 30 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,98 g, 10,60 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,43 g, 7,97 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,95 g, 93%).

(etapa 5)

7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 35 Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (2,95 g, 4,89 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (2,24 g, 84%).

(etapa 6)

7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-21)

- 40 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 5 y ciclopropilisocianato (0,046 g, 0,549 mmol) en lugar de etilisocianato, y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,055 g, 47%).

- 45 ESI-MS m/z: 630 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,28-0,36 (m, 2H), 0,52-0,65 (m, 2H), 1,20-1,90 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,72-4,12 (m, 2H), 6,53-6,55 (m, 1H), 7,05-7,62 (m, 7H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,35-10,62 (m, 2H).

[Ejemplo 22]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-22)

(etapa 1)

5 7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (7,50 g, 36,2 mmol) y 2,5-dicloroanilina (5,30 g, 32,6 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (8,64 g, 68%).

(etapa 2)

10 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (8,64 g, 24,6 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (9,51 g, 90%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

15 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (9,51 g, 22,1 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (8,52 g, 79%).

(etapa 4)

N-terc-butyl-7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

20 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,95 g, 6,06 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,5 g, 8,18 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,35 g, 70%).

(etapa 5)

7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

25 Utilizando N-terc-butyl-7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (2,35 g, 3,79 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,56 g, 73%).

(etapa 6)

N-(7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-22)

30 Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenido en la etapa 5 y ácido propiónico (0,033 ml, 0,444 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,050 g, 92%).

35 ESI-MS m/z: 619 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,36 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 4,23-4,53 (m, 4H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 23]

40 7-(2,5-diclorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-23)

Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,034 g, 60%).

45 ESI-MS m/z: 634 (M+H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,95-4,30 (m, 4H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,58 (br s, 1H).

[Ejemplo 24]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-24)

5 Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,12 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 etapa 5 y ácido acético (0,036 ml, 0,62 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,048 g, 64%).

10 ESI-MS m/z: 605 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,25-1,83 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,84-4,18 (m, 2H), 7,05-7,72 (m, 7H), 8,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,49 (br s, 1H), 12,17 (br s, 1H).

[Ejemplo 25]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}-3-metiloxetano-3-carboxamida (compuesto a-25) (referencia)

15 Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,12 mmol) obtenido en el Ejemplo 22 etapa 5 y ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (0,072 g, 0,62 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,063 g, 76%).

20 ESI-MS m/z: 661 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,31-1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,07-7,37 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 12,30 (br s, 1H).

[Ejemplo de referencia 26]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}formamida (compuesto a-26)

25 Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,18 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 etapa 5 y ácido fórmico (0,033 ml, 0,89 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,037 g, 34%).

30 ESI-MS m/z: 591 (M+H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,20-1,80 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,85-4,20 (m, 2H), 7,10-7,75 (m, 7H), 8,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 10,55 (br s, 1H).

[Ejemplo de referencia 27]

7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-27)

35 (etapa 1)

Ácido 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,5 g, 1,16 mmol) obtenido en el Ejemplo 22 etapa 2 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,42 g, 7,94 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,57 g, 63%).

40 (etapa 2)

7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-27)

45 Utilizando ácido 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,15 g, 0,27 mmol) obtenido en la etapa 1 y hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (0,089 g, 1,06 mmol) en lugar de terc-butilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,069 g, 44%).

ESI-MS m/z: 593 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,20-1,81 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,81-4,20 (m, 2H), 7,10-7,75 (m, 7H), 8,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

[Ejemplo de referencia 28]

7-(2,5-diclorofenilamino)-N-etoxi-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-28)

- 5 Utilizando ácido 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (0,15 g, 0,27 mmol) obtenido en el Ejemplo 27 etapa 1 y hidrocloreto de O-etilhidroxilamina (0,104 g, 1,06 mmol) en lugar de terc-butilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (0,036 g, 22%).

10 ESI-MS m/z: 607 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20-1,81 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,92 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,81-4,20 (m, 2H), 7,10-7,75 (m, 7H), 8,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

[Ejemplo 29]

N-{7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-29)

(etapa 1)

- 15 7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 24,1 mmol) y 2-cloro-5-trifluorometilanilina (4,25 g, 21,7 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g, 70%).

(etapa 2)

- 20 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (6,49 g, 16,9 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (7,26 g, 93%).

(etapa 3)

- 25 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (7,26 g, 15,6 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (5,44 g, 69%).

(etapa 4)

- 30 N-terc-butyl-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,87 g, 5,52 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,37^g, 7,62 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,63 g, 79%).

- 35 (etapa 5)

7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butyl-7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (2,63 g, 4,03 mmol) obtenido en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,30 g, 54%).

- 40 (etapa 6)

N-{7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-29)

- 45 Utilizando 7-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,084 mmol) obtenido en la etapa 5 y ácido propiónico (0,031 ml, 0,419 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,048 g, 87%).

ESI-MS m/z: 653 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,37 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 4H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

[Ejemplo 30]

5 7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-30)

(etapa 1)

7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

10 Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (3,5 g, 16,9 mmol) y 2-cloro-5-fluoroanilina (2,21 g, 15,2 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilnilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (4,27 g, 75%).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

15 Utilizando 7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,27 g, 12,8 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (4,75 g, 90%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

20 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (4,75 g, 11,5 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (4,16 g, 77%).

(etapa 4)

N-terc-butil-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

25 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,16 g, 8,85 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (2,04 g, 11,4 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (3,54 g, 77%).

(etapa 5)

7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

30 Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (3,54 g, 5,87 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (2,71 g, 84%).

(etapa 6)

7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-30)

35 Utilizando 7-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,091 mmol) obtenida en la etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,053 g, 93%).

40 ESI-MS m/z: 617 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,97-4,24 (m, 4H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,97-7,14 (m, 6H), 7,49-7,53 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

[Ejemplo 31]

N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-22)

(etapa 1)

45 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 24,1 mmol) y 2-fluoro-5-metilnilina (2,43 g, 19,3 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilnilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (3,80 g, 50%).

(etapa 2)

5 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (3,80 g, 12,1 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (3,53 g, 74%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

10 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (3,53 g, 8,95 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (2,59 g, 64%).

(etapa 4)

15 N-terc-butyl-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,29 g, 2,89 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,73 g, 4,06 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (1,40 g, 95%).

(etapa 5)

20 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butyl-7-(2-fluoro-5w-metilfenilamino)-6-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (1,40 e, 2,40 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,06 g, 84%).

(etapa 6)

25 N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-22)

30 Utilizando 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido propiónico (0,071 ml, 0,95 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,032 g, 40%).

ESI-MS m/z: 583 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,00-1,78 (m, 4H), 2,05-2,11 (m, 1H), 2,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67-2,72 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,70-4,13 (m, 2H), 7,03-7,35 (m, 7H), 8,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H).

[Ejemplo 32]

35 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-N-(ciclopropilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-32)

Utilizando 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) obtenida en el Ejemplo 31 etapa 5 y ciclopropilisocianato (0,048 g, 0,57 mmol) en lugar de etilisocianato, y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,053 g, 62%).

40 ESE-MS m/z: 610 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,31-0,37 (m, 2H), 0,52-0,59 (m, 2H), 1,00-1,78 (m, 4H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,92-2,97 (m, 1H), 3,66-4,10 (m, 2H), 6,52-6,57 (m, 1H), 7,04-7,35 (m, 7H), 8,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,30-10,60 (m, 2H).

[Ejemplo 33]

45 N-(7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil)acetamida (compuesto a-33)

(etapa 1)

7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,65 mmol) y 5-cloro-2-fluoroanilina (1,26 g, 8,69 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (2,07 g, 64%).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,07 g, 6,18 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (2,19 g, 85%).

10 (etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (2,19 g, 5,28 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,82 g, 73%).

15 (etapa 4)

N-terc-butil-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,82 g, 3,87 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,88 g, 4,89 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, el se obtuvo compuesto del título (0,92 g, 47%).

(etapa 5)

7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,92 g, 1,53 mmol) obtenido en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,72 g, 86%).

(etapa 6)

N-{7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-33)

Utilizando 7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,091 mmol) obtenido en la etapa 5 y ácido acético (0,026 ml, 0,457 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,047 g, 87%).

ESI-MS m/z: 589 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,47-1,55 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 1H), 3,31-3,60 (m, 4H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,11-7,24 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

35 [Ejemplo 34]

7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-34)

Utilizando 7-(5-cloro-2-fluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,091 mmol) obtenida en el Ejemplo 33 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,039 g, 68%).

ESI-MS m/z: 618 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,86-1,90 (m., 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,98-4,30 (i, 4H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

[Ejemplo 35]

45 N-{7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-35)

(etapa 1)

7-(2, 5-difluorofenilamino) pirazolo [1,5-a] pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,65 mmol) y 2,5-difluoroanilina (1,12 g, 8,69 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilaniлина, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,72 g, 56%).

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,72 g, 5,40 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (1,86 g, 86%).

10 (etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (1,86 g, 4,67 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,38 g, 65%).

15 (etapa 4)

N-terc-butyl-7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,5-difluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,38 g, 3,04 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,70 g, 3,88 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,64 g, 43%).

20 (etapa 5)

7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando

N-terc-butyl-7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,64 g, 1,10 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,51 g, 88%).

(etapa 6)

N-(7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil)acetamida (compuesto a-35)

Utilizando 7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,094 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido acético (0,027 ml, 0,471 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,046 g, 84%).

ESI-MS m/z: 573 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,48-1,58 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,38-3,56 (m, 4H), 6,91-7,24 (m, 7H), 8,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

35 [Ejemplo 36]

N-(7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil)propionamida (compuesto a-36)

Utilizando 7-(2,5-difluorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,094 mmol) obtenida en el Ejemplo 35 etapa 5 y ácido propiónico (0,035 ml, 0,471 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,048 g, 86%).

ESI-MS m/z: 587 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,35 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,41-3,58 (m, 4H), 6,91-7,24 (m, 7H), 8,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

[Ejemplo 37]

45 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(2,2-difluorociclopropilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-37) (referencia)

Ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (0,067 g, 0,552 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), se añadieron difenilfosforil azida (0,182 g, 0,66 mmol) y trietilamina (0,092 ml, 0,66 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se permitió que la solución de reacción se enfríe, se añadieron 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,18 mmol) obtenida en el Ejemplo 12 etapa 5 y carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió solución acuosa al 5% de ácido cítrico para desactivar la reacción, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol-40/1) para dar el compuesto del título (0,014 g, 11%).

ESI-MS m/z: 662 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 5): 0,96-1,90 (m, 5H), 2,07-2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,94-2,98 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 7,03-7,52 (m, 8H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H).

[Ejemplo 38]

N-{7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-38)

15 (etapa 1)

7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 24,1 mmol) y 2,3-dicloroanilina (3;13 g, 19,3 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilnilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (5,36 g, 63%).

20 (etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,36 g, 15,3 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (6,00 g, 91%).

(etapa 3)

25 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (6,00 g, 13,9 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (4,56 g, 67%).

(etapa 4)

30 N-terc-butil-7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,3-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,56 g, 9,38 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (2,31 g, 12,9 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (4,52 g, 85%).

(etapa 5)

35 7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (4,52 g, 7,30 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (2,78 g, 68%).

(etapa 6)

40 N-{7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-38)

Utilizando 7-(2,3-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido acético (0,025 ml, 0,444 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,033 g, 61%).

ESI-MS m/z: 605 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,27-1,42 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,56-2,65 (m, 1H), 3,61-3,93 (m, 4H), 6,91-7,11 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

[Ejemplo 39]

7-(3,4-diclorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-39)

(etapa 1)

5 7-(3, 4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (3,0 g, 14,5 mmol) y 3,4-dicloroanilina (1,88 g, 11,6 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (2,90 g, 57%).

(etapa 2)

10 Ácido 6-etoxicarbonil-7-(3,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(3,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,90 g, 8,26 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (3,36 g, 94%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(3,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

15 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(3,4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (3,36 g, 7,79 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1,40 g, 37%).

(etapa 4)

N-terc-butil-7-(3,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

20 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(3, 4-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,40 g, 2,88 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (0,48 g, 2,65 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,35 g, 32%).

(etapa 5)

7-(3,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

25 Utilizando N-terc-butil-7-(3, 4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,35 g, 0,569 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,25 g, 79%).

(etapa 6)

30 7-(3,4-diclorofenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-39)

Utilizando 7-(3,4-diclorofenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en la etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,054 g, 60%).

35 ESI-MS m/z: 631 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ): 0,85-0,88 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 4H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

[Ejemplo 40]

N-{7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-40)

40 (etapa 1)

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo [1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,35 g, 21,0 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (3,02 g, 18,9 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilanilina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (5,54 g, 76%).

45

(etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3- sulfónico

5 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,54 g, 15,9 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (5,92 g, 87%).

(etapa 3)

3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

10 Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (5,92 g, 13,8 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (5,14 g, 77%).

(etapa 4)

N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

15 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,94 g, 6,07 mmol) obtenido en la etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)piperidina (1,18 g, 6,58 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,90 g, 33%).

(etapa 5)

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

20 Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,90 g, 1,45 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,59 g, 73%).

(etapa 6)

N-{7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-40)

25 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido propiónico (0,033 ml, 0,446 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,052 g, 95%).

30 ESI-MS m/z: 617 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃,δ): 1,09 (t, J = 7,5 Hz, KU, 1,34-1,47 (m, 2H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,35 (q, J = 7 . 5 Hz, 2H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,46-3,83 (m, 4H), 6,96-7,02 (m, 2H), 1,07-1,11 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

[Ejemplo 41]

N-{7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxamida (compuesto a-41)

35 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en el Ejemplo 40 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,054 g, 96%).

40 ESI-MS m/z: 629 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃,δ): 0,83-0,90 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,43-3,64 (m, 4H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

[Ejemplo 42]

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-42)

45 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-sulfonamida (0,050 g, 0,089 mmol) obtenida en el Ejemplo 40 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,050 g, 88%).

ESI-MS m/z: 632 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃,δ): 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 2,30 (d,

J = 1,5 Hz, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,20-3,31 (m, 2H), 4,07-4,24 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

[Ejemplo 43]

5 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-43)

(etapa 1)

N-terc-butil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

10 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,70 g, 3,78 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 etapa 3 y hidrocloreuro de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (0,83 g, 3,67 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,44 g, 30%).

(etapa 2)

15 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,44 g, 0,742 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,25 g, 63%).

(etapa 3)

20 N-(etilcarbamoil)-7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-43)

Utilizando

25 7-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,05 g, 0,093 mmol) obtenida en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,034 g, 60%).

ESI-MS m/z: 608 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,21-3,21 (m, 2H), 3,40-4,30 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 6,66 (br s, 1H), 6,97-7,12 (in, 3H), 7,18-7,32 (m, 5H), 8,23 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

[Ejemplo 44]

30 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-44)

(etapa 1)

N-terc-butil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

35 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,14 mmol) obtenido en el Ejemplo 12 etapa 3 y hidrocloreuro de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (0,50 g, 2,23 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,41 g, 31%).

(etapa 2)

40 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,41 g, 0,673 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,20 g, 54%).

45 (etapa 3)

7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-44)

- Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,085 g, 0,162 mmol) obtenida en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,077 g, 48%).
- 5 ESI-MS m/z: 624 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-1,80 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,40-4,30 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,66 (br-s, 1H), 6,99-7,35 (m, 6H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H).
- [Ejemplo de referencia 45]
- N-etil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-45)
- 10 Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-3-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,156 g, 0,359 mmol) obtenido en el Ejemplo 15 etapa 1 y hidrocloreto de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (0,083 g, 0,366 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,035 g, 17%).
- 15 ESI-MS m/z: 581 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45-2,00 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 1H), 3,58-4,00 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,12-7,38 (m, 5H), 7,38-7,52 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H).
- [Ejemplo 46]
- N-{7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxiamida (compuesto a-46)
- 20 (etapa 1)
- 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo
- Utilizando ácido 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (3,59 g, 8,74 mmol) obtenido en el Ejemplo 16 etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (3,96 g, 99%).
- 25 (etapa 2)
- N-terc-butil-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida
- Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,21 g, 2,59 mmol) obtenido en la etapa 1 y 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (0,696 g, 3,08 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,974 g, 62%).
- 30 (etapa 3)
- 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida
- 35 Utilizando N-terc-butil-7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,85 g, 1,42 mmol) obtenida en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,42 g, 55%).
- (etapa 4)
- 40 N-{7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxiamida (compuesto a-46)
- Utilizando 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,080 g, 0,145 mmol) obtenida en la etapa 3 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,080 g, 89%).
- 45 ESI-MS m/z: 619 (M - H)⁻; ¹H-RMN (CDCl₃, δ) : 0,83-0,87 (m, 2H), 1,01-1,04 (m, 2H), 1,39-1,95 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 3,15-4,30 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 7,05-7,40 (m, 7H), 8,26 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
- [Ejemplo 47]
- 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]

pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-47)

Utilizando 7-(4-cloro-2-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,080 g, 0,145 mmol) obtenida en el Ejemplo 46 etapa 3 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,090 g, 99%).

- 5 ESI-MS m/z: 622 (M - H)⁻, ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3E), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,40-4,30 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 6,65 (br s, 1H), 7,07-7,43 (m, 7H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

[Ejemplo 48]

N-{7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-48)

- 10 (etapa 1)

7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando 7-hidroxipirazolo [1,5-a] pirimidina-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 24,1 mmol) y 4-metil-2-fluoroanilina (6,04 g, 48,3 mmol) en lugar de 4-fluoro-2-metilfenilamina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (4,05 g, 53%).

- 15 (etapa 2)

Ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico

Utilizando 7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (4,05 g, 12,9 mmol) obtenido en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (5,31 g, 100%).

(etapa 3)

- 20 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Utilizando ácido 6-etoxicarbonil-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfónico (5,31 g, 12,9 mmol) obtenido en la etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (5,88 g, 99%).

(etapa 4)

- 25 N-terc-butil-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,94 g, 6,4 mmol) obtenido en la etapa 3 y hidrocloreto de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (1,61 g, 7,12 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (1,03 g, 25%).

- 30 (etapa 5)

7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando

- 35 N-terc-butil-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (1,03 g, 1,74 mmol) obtenida en la etapa 4 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,81 g, 87%).

(etapa 6)

- 40 N-{7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-48)

Utilizando 7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 5 y ácido propiónico (0,069 ml, 0,93 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,057 g, 52%).

- 45 ESI-MS m/z: 593 (H + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,40-2,00 (m, 4H), 2,23 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 3,10-3,96 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,37 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,05-7,40 (m, 7H), 8,42 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).

[Ejemplo 49]

7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-49)

- 5 Utilizando 7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,08 g, 0,15 mmol) obtenida en el Ejemplo 48 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,037 g, 40%).

ESI-MS m/z: 608 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,40-2,00 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,09-3,40 (m, 2H), 3,60-3,95 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,37 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H), 8,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

10 [Ejemplo 50]

N-{7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-50)

(etapa 1)

- 15 N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,50 g, 5,30 mmol) obtenido en el Ejemplo 21 etapa 3 y hidrocloreto de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (1,84 g, 8,16 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,45 g, 79%).

- 20 (etapa 2)

7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 25 Utilizando N-terc-butil-7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (2,45 g, 4,00 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,72 g, 77%).

(etapa 3)

N-{7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-50)

- 30 Utilizando 7-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 2 y ácido propiónico (0,067 ml, 0,90 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,085 g, 77%).

- 35 ESI-MS m/z: 613 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45-2,05 (m, 4H), 2,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,43-2,47 (m, 1H), 3,26-3,30 (in, 1H), 3,58-4,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2E), 7,23-7,72 (m, 7), 8,44 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,42 (br s, 1H).

[Ejemplo 51]

N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-51)

(etapa 1)

- 40 N-terc-butil-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 45 Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1,29 g, 5,76 mmol) obtenido en el Ejemplo 31 etapa 3 y hidrocloreto de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (0,92 g, 4,06 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (1,40 g, 81%).

(etapa 2)

7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando N-terc-butil-7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (1,40 g, 2,36 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,84 g, 67%).

(etapa 3)

- 5 N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-51)

Utilizando 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 2 y ácido propiónico (0,069 ml, 0,93 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,041 g, 59%).

ESI-MS m/z: 583 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): C, 89 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42-2,00 (m, 4H), 2,22 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 3,10-4,00 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,14-7,35 (m, 7H), 8,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

[Ejemplo 52]

- 15 N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxiamida (compuesto a-52)

Utilizando 7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,10 g, 0,19 mmol) obtenida en el Ejemplo 51 etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,040 g, 57%).

- 20 ESI-MS m/z: 605 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,60-0,86 (m, 4H), 1,45-1,98 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 1H), 3,10-3,96 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,12-7,40 (m, 7H), 8,44 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 12,42 (br s, 1H).

[Ejemplo 53]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-53)

- 25 (etapa 1)

N-terc-butil-7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2,5-diclorofenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,36 g, 4,89 mmol) obtenido en el Ejemplo 22 etapa 3 y hidrocloreuro de 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidina (1,48 g, 6,55 mmol) en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (1,95 g, 71%).

- 30 (etapa 2)

7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

- 35 Utilizando

N-terc-butil-7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (1,95 g, 3,10 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (1,68 g, 95%).

(etapa 3)

- 40 N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-53)

Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,05 g, 0,087 mmol) obtenido en la etapa 2 y ácido propiónico (0,032 ml, 0,436 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,027 g, 49%).

- 45 ESI-MS m/z: 629 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3), 1,68-1,82 (m, 4H), 2,38 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,32-3,68 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

[Ejemplo 54]

N-{7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropanocarboxamida (compuesto a-54)

5 Utilizando 7-(2,5-diclorofenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,05 g, 0,087 mmol) obtenida en el Ejemplo 53 etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,022 g, 39%).

ESI-MS m/z: 641 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,84-0,90 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 4H), 3,39-3,63 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

10 [Ejemplo 55]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}acetamida (compuesto a-55)

15 Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 44 etapa 2 y ácido acético (0,036 ml, 0,63mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,027 g, 39%).

ESI-MS m/z: 595 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,60-1,90 (m, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,32 (m, 1H), 3,15-3,50 (m, 2H), 3,65-73 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,36 (br s, 1H).

20 [Ejemplo 56]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida (compuesto a-56)

25 Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 44 etapa 2 y ácido propiónico (0,047 ml, 0,63mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,052 g, 67%).

ESI-MS m/z: 609 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42-2,00 (m, 4H), 2,23 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,15-3,40 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).

30 [Ejemplo 57]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclobutanocarboxamida (compuesto a-57)

35 Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 44 etapa 2 y ácido ciclobutanocarboxílico (0,061 ml, 0,63mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,049 g, 61%).

ESI-MS m/z: 634 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,46-2,15 (m, 11H), 2,33 (s, 3H), 3,05-3,35 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,19-7,36 (m, 6H), 7,47 (d., J = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

40 [Ejemplo 58]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}-3-metiloxetano-3-carboxamida (compuesto a-58) (referencia)

45 Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,07 g, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 44 etapa 2 y ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (0,073 g, 0,63mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,05,0 g, 61%).

ESI-MS m/z: 651 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,38-1,98 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 1H), 3,50-3,73 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,18-7,39 (m, 6H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 12,30 (br s, 1H).

50

[Ejemplo 59]

7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-N-(2,2-difluorociclopropilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-59) (referencia)

- 5 Utilizando 7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,1 g, 0,18 mmol) obtenida en el Ejemplo 48 etapa 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título (0,012 g, 10%).

ESI-MS m/z: 672 (M + H)⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,75-1,30 (m, 1H), 1,34-1,47 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,00-4,25 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,90-7,35 (m, 8H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,50(s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H).

10 [Ejemplo 60]

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il sulfonil}propionamida (compuesto a-60)

(etapa 1)

- 15 N-terc-butil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando 3-(N-terc-butilsulfamoil)-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (0,184 g, 0,395 mmol) obtenido en el Ejemplo 12 etapa 3 y 2-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano (0,065 g, 0,336 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en lugar de 4-fenilpiperidina, y de la misma manera que en el Ejemplo etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (0,104 g, 50%).

20 (etapa 2)

7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida

Utilizando

- 25 N-terc-butil-7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,104 g, 0,169 mmol) obtenida en la etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 1 etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (0,058 g, 62%).

(etapa 3)

N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il sulfonil}propionamida (compuesto a-60)

30 Utilizando

7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,045 g, 0,081 mmol) obtenida en la etapa 2 y ácido propiónico (0,030 ml, 0,405 mmol) en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 3, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (0,027 g, 54%).

- 35 ESI-MS m/z: 612 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,30 (g, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,85 (s, 7H), 4,10-4,22 (m, 1H), 6,36-6,40 (m, 2H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

[Ejemplo 61]

- 40 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-N-(etilcarbamoil)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (compuesto a-61)

Utilizando 7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida (0,010 g, 0,018 mmol) obtenida en el Ejemplo 60 etapa 2 y de la misma manera que en el Ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (0,0073 g, 65%).

- 45 ESI-MS m/z: 627 (M + H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,52-2,69 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,86-4,37 (m, 6H), 6,41-6,45 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 1:

2-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3] heptano

(etapa 1)

6-(4-fluorofenil)-2, 6-diazaespiro [3, 3] heptano-2-carboxilato de terc-butilo

5 6-(terc-butoxicarbonil)-6-aza-2-azospiro[3,3]heptano oxalato (Organic Letters, vol. 10, página 3525, 2008; 0,050 g, 0,103 mmol) se disolvió en tolueno (2,5 ml), se añadieron 1-bromo-4-fluorobenceno (0,036 g, 0,206 mmol.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,009 g, 0,010 mmol), (±)-BINAP (0,019 g, 0,031 mmol), terc-butóxido de potasio (0,069 g, 0,617 mmol) y trietilamina (0,005 g, 0,051 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (0,029 g, 48%).

10 (etapa 2)

2-(4-fluorofenil)-2, 6-diazaespiro [3,3]heptano

15 6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (0,029 g, 0,098 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en diclorometano (0,3 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,11 ml, 1,467 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio para desactivar la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,013 g, 68%).

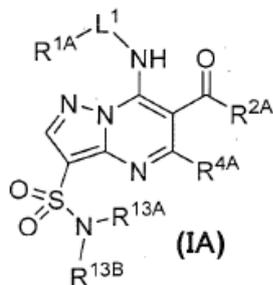
ESI-MS m/z: 193 (M + H)⁺; ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,51 (s, 1H), 3,81-3,98 (m, 8H), 6,34-6,44 (m, 2H), 6,87-6,95 (m, 2H).

[Aplicabilidad industrial]

20 La presente invención proporciona un derivado de pirazolopirimidina representado por la fórmula (IA) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo útil como agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de la piel, y similares.

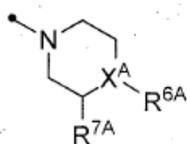
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazolopirimidina representado por la fórmula (IA)



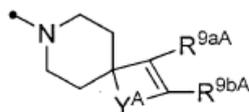
{en la que

- 5 L¹ representa un enlace simple,
- R^{1A} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- R^{2A} representa



[en la que

- 10 R^{6A} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- X^A representa CR^{8Aa} (en la que R^{8Aa} representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₁₀), y
- R^{7A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀],



[en la que

- 15 R^{9aA} y R^{9bA} forman, junto con los átomos de carbono respectivamente adyacentes, un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente/s, y
- Y^A representa -CHR^{10aAa}-CHR^{10bAa}- (en la que R^{10aAa} y R^{10bAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀), -CR^{10cAa}=CR^{10dAa}- (en la que R^{10cAa} y R^{10dAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀),
- 20 -O-CR^{11aAa}R^{11bAa}- (en la que R^{11aAa} y R^{11bAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀), o
- CR^{11cAa}R^{11dAa}-O- (en la que R^{11cAa} y R^{11dAa} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀), o



- 25 (en la que
- R^{ZA} representa fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s),

opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcanoilo C₂₋₁₁ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, aroilo C₇₋₁₅ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A, alquilsulfonilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes A o arilsulfonilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes B),

el grupo de sustituyentes A significa el grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; sulfanilo; nitro; ciano; carboxi; carbamoilo; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico alifático; un grupo heterocíclico aromático; alcoxi C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalcoxi C₃₋₈; ariloxi C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoiloxi C₂₋₁₁; aroiloxi C₇₋₁₅; alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀; trifluorometanosulfoniloxi; arilsulfoniloxi C₆₋₁₄; p-toluenosulfoniloxi; alquilsulfanilo C₁₋₁₀; arilsulfanilo C₆₋₁₄; -NR^{19a}R^{19b} (en la que R^{19a} y R^{19b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; formilo; alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico aromático; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoilo C₂₋₁₁; aroilo C₇₋₁₅; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilsulfonilo C₁₋₁₀; trifluorometanosulfonilo; arilsulfonilo C₆₋₁₄ o p-toluenosulfonilo); alcanoilo C₂₋₁₁; cicloalquilcarbonilo C₃₋₈; aroilo C₇₋₁₅; heterociclicarbonilo alifático; heterociclicarbonilo aromático; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; ariloxicarbonilo C₆₋₁₄; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilcarbamoilo C₁₋₁₀; di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y arilcarbamoilo C₆₋₁₄,

el grupo de sustituyentes B significa el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀; trifluorometilo; halógeno; hidroxilo; sulfanilo; nitro; ciano; carboxi; carbamoilo; cicloalquilo C₃₋₉; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico alifático; un grupo heterocíclico aromático; alcoxi C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalcoxi C₃₋₈; ariloxi C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoiloxi C₂₋₁₁; aroiloxi C₇₋₁₅; alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀; trifluorometanosulfoniloxi; arilsulfoniloxi C₆₋₁₄; p-toluenosulfoniloxi; alquilsulfanilo C₁₋₁₀; arilsulfanilo C₆₋₁₄; -NR^{19a}R^{19b} (en la que R^{19a} y R^{19b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; formilo; alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico aromático; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoilo C₂₋₁₁; aroilo C₇₋₁₅; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilsulfonilo C₁₋₁₀; trifluorometanosulfonilo; arilsulfonilo C₆₋₁₄ o p-toluenosulfonilo); alcanoilo C₂₋₁₁; cicloalquilcarbonilo C₃₋₈; aroilo C₇₋₁₅; heterociclicarbonilo alifático; heterociclicarbonilo aromático; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; ariloxicarbonilo C₆₋₁₄; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilcarbamoilo C₁₋₁₀; di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y arilcarbamoilo C₆₋₁₄,

El grupo de sustituyentes C significa el grupo que consiste en oxo; alquilo C₁₋₁₀; trifluorometilo; halógeno; hidroxilo; sulfanilo; nitro; ciano; carboxi; carbamoilo; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico alifático; un grupo heterocíclico aromático; alcoxi C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalcoxi C₃₋₈; ariloxi C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoiloxi C₂₋₁₁; aroiloxi C₇₋₁₅; alquilsulfoniloxi C₁₋₁₀; trifluorometanosulfoniloxi; arilsulfoniloxi C₆₋₁₄; p-toluenosulfoniloxi; alquilsulfanilo C₁₋₁₀; arilsulfanilo C₆₋₁₄; -NR^{19a}R^{19b} (en la que R^{19a} y R^{19b} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno; formilo; alquilo C₁₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes b; cicloalquilo C₃₋₈; arilo C₆₋₁₄ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; un grupo heterocíclico aromático; aralquilo C₇₋₁₆ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes a; alcanoilo C₂₋₁₁; aroilo C₇₋₁₅; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilsulfonilo C₁₋₁₀; trifluorometanosulfonilo; arilsulfonilo C₆₋₁₄ o p-toluenosulfonilo); alcanoilo C₂₋₁₁; cicloalquilcarbonilo C₃₋₈; aroilo C₇₋₁₅; heterociclicarbonilo alifático; heterociclicarbonilo aromático; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; ariloxicarbonilo C₆₋₁₄; aralquilocarbonilo C₇₋₁₆; alquilcarbamoilo C₁₋₁₀; di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y arilcarbamoilo C₆₋₁₄,

el grupo de sustituyentes a significa el grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; amino; nitro; carboxi; alcoxicarbonilo C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ y trifluorometilo,

El grupo sustituyente b significa el grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; amino; carboxi; alcoxi C₁₋₁₀; alquilamino C₁₋₁₀; di-alquilamino C₁₋₁₀ y alcoxicarbonilo C₁₋₁₀},

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

2. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que R^{1A} es fenilo que opcionalmente tiene alquilo C_{1-10} o halógeno.
3. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-[7-(2-clorofenilamino)-6-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil] ciclopropanocarboxamida.
4. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(2-cloro-5-metilfenil-amino)-N-(etilcarbamoil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
5. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2,5-diclorofenil-amino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
6. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(2,5-diclorofenilamino) 6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]-N-metoxipirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
7. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
8. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
9. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es 7-(4-fluoro-2-metilfenil-amino)-N-(etilcarbamoil)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-1-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-sulfonamida.
10. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-fluoro-5-metilfenilamino)-6-[3H-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}ciclopropano-carboxiamida.
11. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el derivado de pirazolopirimidina es N-{7-(2-cloro-5-metilfenilamino)-6-[6-(4-fluorofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilsulfonil}propionamida.
12. Un medicamento que comprende, como principio activo, el derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención y/o tratamiento de a enfermedad de la piel.
14. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo a la reivindicación 13, en la que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de acné vulgar, erupción medicamentosa dermatitis por contacto, dermatitis debido a la polilla venenosa, dermatitis del polen, urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por Candida, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular, pitiriasis rosada, rosácea, liquen plano, liquen pilaris (queratosis pilar), fotosensibilidad, dermatitis solar, miliaria, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, impétigo contagioso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, erisipela, mejilla abofeteada, lupus eritematoso, queloides, enfermedad de Hailey-Hailey, sarna y dermatitis lineal.
15. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo a la reivindicación 13, en el que la enfermedad de la piel es dermatitis.
16. El derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso de acuerdo a la reivindicación 13, en el que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de dermatitis por contacto y dermatitis atópica.
17. Uso del derivado de pirazolopirimidina o la sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un agente para la prevención y/o tratamiento de a enfermedad de la piel.

18. El uso de acuerdo a la reivindicación 17, en la que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de acné vulgar, erupción medicamentosa dermatitis por contacto, dermatitis debido a la polilla venenosa, dermatitis del polen, urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por Candida, dermatitis seborreica, eczema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nudoso, granuloma anular, pitiriasis rosada, rosácea, liquen plano, liquen pilaris (queratosis pilar), fotosensibilidad, dermatitis solar, miliaria, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, impétigo contagioso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, erisipela, mejilla abofeteada, lupus eritematoso, queloide, enfermedad de Hailey-Hailey, sarna y dermatitis lineal.
- 5
19. El uso de acuerdo a la reivindicación 18, en la que la enfermedad de la piel es dermatitis.
- 10
20. El uso de acuerdo a la reivindicación 18, en la que la enfermedad de la piel es una enfermedad de la piel seleccionada de dermatitis por contacto y dermatitis atópica.