

Drigard & Castr
Abogados

Apartado 3892

Cra 7 16-56
Bogotá Colombia S.A

Tel Conm 3802200
Tel/Fax (57 1) 2827976
(57 1) 3802700

1349

AS 83 603

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-092974-00007-0000 Fax: 2008-04-19 18:17:02
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tro 2 PATENTES Ene 1 REGDEPOSITO
Act 638 PETICION Folios 7

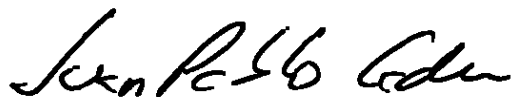
Rad: 00-092974-00007-0000 Fax: 2008-04-19 18:17:02
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tro 2 PATENTES Ene 1 REGDEPOSITO
Act 601 PRESENTACION Folios 7

REF Expediente No 00 092 974 solicitud de Patente
a nombre de **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**
Titulada **COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIMIDINA HETEROCÍCLICOS**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No 57492 del C S J, obrando como apoderado de la Sociedad **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**, según lo acredita el documento de poder anexo al presente escrito, ASUMO el conocimiento del presente trámite, ratifico lo actuado por el doctor Ramiro Castro Duque y atentamente solicito se me reconozca personería para actuar ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia De acuerdo con lo anterior y de conformidad con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No 06-25,079 por valor de \$388 000

Señor Superintendente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C C No 80 410 337 de Usaquén
T P 57492
Cra 7 No 16-56 Piso 9

Bogotá 19 de abril de 2008
CHP/MEV/hsr

1350

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 25,079
FECHA MARZO 30 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-082974-00007-0000 Fec: 2006-04-19 16:17:02
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tom 2 PATENTES Ene 1 REGDEPOSITO
Act 638 PETICION Folios. 7

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55186446	30/03/2006	1,940,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	BS EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000 00
		TOTAL	\$ 388,000

TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

1351

27

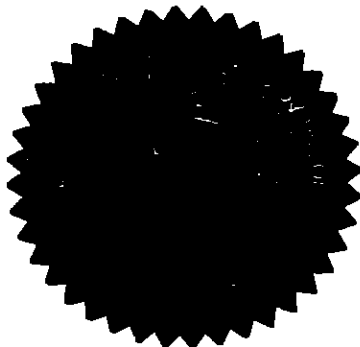
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MAURA O KNOBL
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MAURA O KNOBL, NOTARY

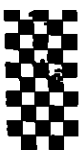
CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
- 7 BY John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A248886
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE



John E McCormac





DE

NO DE FAX

05 ENE 2006 04 19PM P1

1352

Brigard & Castro

BOGOTA COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO** de Bogotá, Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseññas registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales así como sus prórrogas, renovaciones anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como oposiciones al registro de marcas, acciones de caducidad, cancelación y nulidad acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal, demandas penales acciones de indemnización de perjuicios reclamos y observaciones a solicitudes de patentes diseños industriales modelos de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones oposiciones, cancelaciones, nulidades apelaciones y reclamos, pagar impuestos cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses) con todas las demás facultades legales necesarias

Esta poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO** domiciliado(s) en la Carrera 7 No 16-56 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo**POWER OF ATTORNEY**I (We) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**domiciled in **Princeton, New Jersey, USA**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E TORRES CARDOZO** of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models, registration of commercial names, slogans and emblems registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and register licenses of any kind, to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge, corporation public official or authority in judicial administrative and police actions such as oppositions to the registration of trademarks, caducity cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition, criminal proceedings actions for payment of damages claims or observations on patent applications models, industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

To that effect they hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests declarations, oppositions cancellations, nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting, to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my(our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E TORRES CARDOZO** domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso 9 my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Granted and signed in

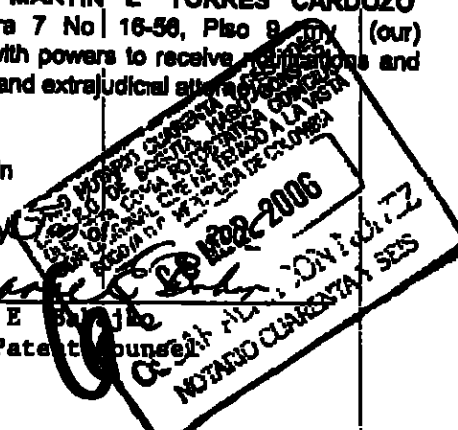
this

Signature

Name
Title

Suzanne E. [illegible]

Senior Patent Counsel



1353

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORP RATION)

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E BABAJKO

to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of
under date of

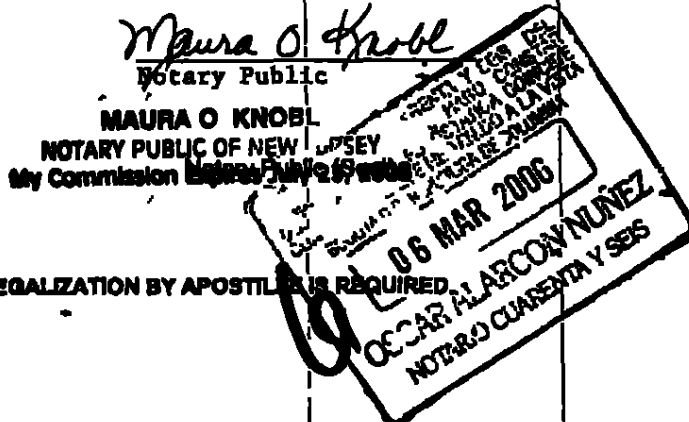
and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 11th day of January of 2006 personally appeared before me Suzanne E Babajko

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

1354

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América

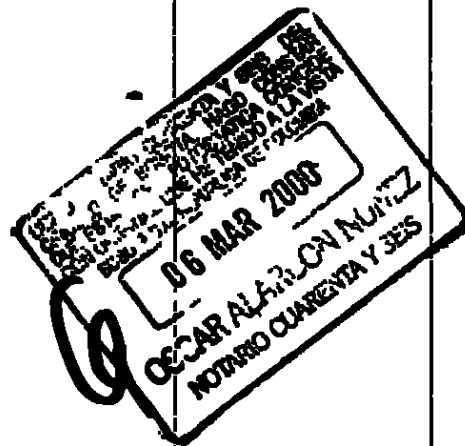
APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR
MAURA O KNOBL
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
- 4 LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5 EN TRENTON, NEW JERSEY
- 6 EL 13 DE ENERO DE 2006
- 7 POR John E McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
- 8 NO A248886
- 9 SELLO/TIMBRE
- 10 FIRMA

(Firma)





ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRIA

1355

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.						NOTARÍA 32.			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción País Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375
Presunción de muerte	
Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial ☐ Certificado Médico ☒	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS.- R. M. No. 79982662

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción	Notario y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 10 Día 02	BLANCA ROSA GARCÍA DE RESTrepo NOTARÍA

PADRES ALFONSO CASTRO MERCEDES DUQUE	
ESPACIO PARA NOTAS	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 562249
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO

SECRETARÍA DEL FRAUDE PARA COPIAS
DECRETOS 1334 DE 1990

axon del calamar gigante La búsqueda en el área sin embargo, fue entorpecida por la carencia de ligandos de alta afinidad, selectividad para los canales de calcio Pero la llegada de técnicas de ADN
5 recombinante y células únicas y técnicas de ajuste del voltaje celular total ha cambiado el paso lento del campo Efectivamente, los canales de potasio que presentan características funcionales, farmacológicas y de distribución del tejido han sido clonados Estos
10 canales de potasio clonados son objetivos empleados en ensayos para la identificación de compuestos candidatos para el tratamiento de varios estados de padecimientos Los canales de potasio han cambiado a la más diversa familia de canales iónicos
15 descubiertos a la fecha Modulan un numero de eventos celulares tal como la contracción del músculo, secreción neuro-endócrina, frecuencia y duración de potenciales de acción, homeostasis electrolítica y potencial de la membrana latente

20 Los canales de potasio son expresados en las células eucarióticas y procarióticas y son elementos en el control de las funciones celulares eléctricas y no eléctricas Los canales de potasio han sido clasificados de acuerdo con sus características
25 biofísicas y farmacológicas Las subclases de estos

canales han sido nombradas a base de una secuencia de aminoácido y propiedades funcionales. Predominante entre estos están, los canales de potasio dependientes del voltaje, por ejemplo canales de potasio con salida de voltaje (por ejemplo K_v1, K_v2, K_v3, K_v4). Los subtipos dentro de estas subclases han sido caracterizados como su función putativa, farmacología y distribución en las células y tejidos (Chandy y Gutmar, "Voltage-gated potassium channel genes" en Handbook of Receptors and Channels-Ligand and Voltage-gated Ion Channels, ed R A North, 1995, Doupnik et al, Curr Opin Neurobiol 5 268, 1995). Por ejemplo, la clases K_v1 de canales de potasio están además, subdivididas dependiendo de la secuencia molecular del canal, por ejemplo K_v1 1, K_v1 2, K_v1 3, K_v1 4, K_v1 5, K_v1 6 y K_v1 7. Los canales K⁺ de salida de voltaje funcional, pueden existir como estructuras multiméricas formadas por la asociación de ya sea subunidades idénticas o diferentes. Este fenómeno se piensa cuenta para la amplia diversidad de los canales de K⁺. Sin embargo, las composiciones de subunidad de los canales de K⁺ nativos y el papel fisiológico que juegan los canales particulares no son en muchos casos, todavía claros.

La despolarización de la membrana por la inhibición de $K_v1.3$, ha mostrado ser un método efectivo para prevenir la proliferación de las células T y por lo tanto, tiene aplicaciones en muchas condiciones autoinmunes. La inhibición de los canales de K^+ en la membrana del plasma de los linfocitos-T humanos ha sido postulada por jugar un papel en la estimulación de respuestas inmunosupresivas mediante la regulación de la homeostasis Ca^{++} intracelular, la cual se ha encontrado por ser importante en la activación de las células T.

El canal de potasio de salida de voltaje $K_v1.3$ se encuentra en las neuronas, células sanguíneas, osteoclastos y linfocitos T. Los laboratorios Chandy y Cahalan proponen una hipótesis de que bloqueando el canal $K_v1.3$ podría estimularse una respuesta inmunosupresiva (Chandy et al, J Exp Med 160, 369, 1984, Decoursey et al, Nature, 307, 465, 1984). Sin embargo, los bloqueadores del canal de K^+ empleados en sus estudios no fueron selectivos. Hasta la búsqueda con la margatoxina del péptido, un péptido encontrado en el veneno de escorpión, un inhibidor no específico del canal $K_v1.3$ existe para probar esta hipótesis. A pesar de que un

laboratorio (Price et al , Proc Natl, Acad, Sci
USA, 86, 10171, 1989) mostró que la caribdotoxina
podría bloquear el K_v1.3 en las células T humana, la
caribdotoxina se mostró subsecuentemente que inhibe
5 cuatro diferentes canales de K⁺ (K_v1.3 y tres canales
distintos de K⁺ activados por Ca⁺⁺ de conductancia
menor) en linfocitos T humanos, limitando el uso de
esta toxina como una prueba para el papel fisiológico
de K_v1.3 (Leonard et al , Proc Natl, Acad Sci, USA
10 89, 10094, 1992) La margatoxina, de otro modo,
bloquea solamente el K_v1.3 en las células T, y tiene
actividad inmunosupresora en ambos modelos, in vitro
e in vivo (Lin et al , J exp Med, 177, 637, 1993)
La utilidad terapéutica de este compuesto, sin
15 embargo, está limitada por su toxicidad potente
Recientemente, se ha reportado una de clase
compuestos que puede ser una alternativa atractiva a
los fármacos mencionados anteriormente, véase por
ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos 5,670,504,
20 5,631,282, 5,696,156, 5,679,705, y 5,696,156
Mientras se dirige alguno de los problemas de
actividad/toxicidad de fármacos previos, estos
compuestos tienden a ser de gran peso molecular y son
de manera general, producidos por manipulación

sintética de un producto natural, el aislamiento del cual es difícil de manejar y una labor intensiva

Las anormalidades inmunoregulatorias se han mostrado por existir en una amplia variedad de
5 padecimientos inflamatorios crónicos y autoinmunes, incluyendo eritematosis de lupus sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes melitus tipo I y II, padecimiento inflamatorio del intestino, cirrosis biliar, uveitis, esclerosis múltiple y otras
10 alteraciones tal como padecimiento de Crohn, colitis ulcerativa, penfigoide bulous, sarcoidosis, soriasis, ictiosis, oftalmopatía Graves y asma

A pesar de que la patogénesis implícita de cada una de estas condiciones, debe ser completamente
15 diferente, tiene en común la apariencia de una variedad de auto-anticuerpos y linfocitos auto-reactivos. Tal auto-reactividad puede ser debida, en parte a una pérdida de los controles homeostáticos bajo los cuales opera el sistema inmune normal. De
20 manera similar, después de un transplante de un órgano o médula ósea, los linfocitos huésped reconocen los antígenos del tejido extraño y comienzan a producir anticuerpos los cuales conducen al rechazo del transplante

Un resultado final de un proceso de rechazo o autoinmune es la destrucción del tejido, causada por las células inflamatorias y los mediadores de su liberación. Los agentes anti-inflamatorios tal como el NSAID, actúan principalmente mediante el bloqueo del efecto o secreción de estos mediadores, pero sin modificar las bases inmunológicas del padecimiento. De otro modo, los agentes citotóxicos, tal como la ciclofosfamida, actúan en tal forma no específica que son aisladas ambas respuestas normal y autoinmune. Efectivamente, los pacientes tratados con tales agentes inmunosupresivos no específicos son tan parecidos por sucumbir a partir de la infección como de su padecimiento autoinmune.

La ciclosporina A (CsA), la cual se aprobó por la US FDA en 1983, es actualmente el fármaco portador usado para prevenir el rechazo de los órganos transplantados. En 1993, el FK-506 (Prograf) se aprobó por la US FDA para la prevención del rechazo en el transplante del hígado. El CsA y FK-506 actúan para inhibir el sistema inmune del cuerpo a partir de la movilización en su arsenal vasto de agentes de protección natural para rechazar el transplante de la proteína extraña. En 1994, la CsA se aprobó por la US FDA para el tratamiento de

soriasis severa y ha sido aprobada por las agencias regulatorias Europeas para el tratamiento de dermatitis atópica Aunque son efectivos en el combate del rechazo del transplante, la CsA y FK-506
5 se conocen como causantes de varios efectos colaterales indeseables incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y molestias gastrointestinales Por lo tanto, un inmunodepresivo selectivo sin estos efectos colaterales, todavía permanece en necesidad de ser
10 desarrollado Los inhibidores del canal de potasio prometen ser la solución a este problema

La fibrilación del atrio (AF) y el palpitir del atrio son las arritmias más comunes encontradas en la práctica clínica y tienden a
15 incrementarse en la prevalencia con el envejecimiento de la población Actualmente, el AF afecta a más de 1 millón de Americanos anualmente, representando sobre el 5% de las admisiones totales para los padecimientos cardiovasculares y causan más de
20 80,000 apoplejías cada año en los Estados Unidos Mientras el AF es raramente una arritmia letal, es responsable por la movilidad substancial y puede conducir a complicaciones tal como el desarrollo de falla cardiaca congestiva o tromboembolismo Los
25 fármacos antiarrítmicos Clase I y Clase III actualmente

disponibles, reducen la proporción de recurrencia o incidencia de AF, pero son de uso limitado debido a una variedad de efectos potencialmente adversos incluyendo proarritmia ventricular Debido a que la
5 terapia actual es inadecuada y cargada de efectos colaterales, existe una necesidad clara por desarrollar nuevos alcances terapéuticos

Los agentes antiaritmicos de Clase III son fármacos que causan una prolongación selectiva de la
10 duración de la acción potencial sin depresión cardiaca significativa Los fármacos disponibles en esta clase, están limitados en número Ejemplos tal como sotalol y amiodarona han mostrado poseer propiedades de Clase III interesantes (Singh
15 B N , Vaughan Williams E M "A Third Class of Anti-Arrhythmic Action Effects On Atrial And Ventricular Intracellular Potentials And Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle, de MJ 1999 y AH 3747" Br J Pharmacol 1970, 39 675-689, y Singh B N , Vaughan
20 Williams E M, "The Effect of Amiodorane, A New Anti-Anginal Drug, On Cardiac Muscle", Br J Pharmacol 1970, 39 657-667), pero estos son agentes Clase III no selectivos El sotalol tambien posee efectos de Clase II los cuales pueden causar depresión cardiaca
25 y está contraindicado en ciertos pacientes

susceptibles La amiodarona, también no es un agente antirritmico Clase III selectivo, debido a que posee acciones electrofisiológicas múltiples y está severamente limitado por los efectos colaterales

5 (Nademanne, K "The Amiodorane Odessey" J Am Coll Cardiol 1992, 20 1063-1065) Los fármacos de esta clase se espera, sean efectivos en la prevención de la fibrilación ventricular Los agentes de Clase III selectivos, por definición, no son considerados por

10 causar depresión miocárdial o una inducción de arritmias debido a la inhibición de la conducción de la acción potencial como se observa con los agentes antirritmicos de Clase I

Los agentes de Clase III incrementan la

15 resistencia al tratamiento miocárdial vía una prolongación de la duración potencial de la acción cardíaca Teóricamente, la prolongación de la acción cardíaca potencial puede ser alcanzada mediante las corrientes internas (es decir,

20 corrientes de Na^+ o Ca^{2+} , aquí posteriormente I_{Na} y I_{Ca} respectivamente) o mediante la reducción de las corrientes de potasio (K^+) repolarizantes externas involucradas en el proceso de repolarización total durante la meseta potencial de acción, mientras las

25 corrientes K^+ rectificadoras hacia dentro (I_{K1}) y

hacia afuera (I_{to}) transientes son responsables de las fases iniciales y terminales rápidas de la repolarización, respectivamente. Los estudios electrofisiológicos celulares han demostrado que el I_K consiste de dos subtipos de corriente K^+ farmacológicamente y cinéticamente distintivas, el I_{Kr} (activación y desactivación rápidamente) y el I_{Ks} (activación y desactivación lentamente) (Sanguinetti y Jurkiewicz, Two Components Of Cardiac Delayed Rectifier K^+ Current Differential Sensitivity To Block By Class III Antiarrhythmic Agents, J Gen Physiol 1990, 96 195-215). Los agentes antiarrítmicos Clase II actualmente en desarrollo, incluyen d-sotalol, dofetilido (UK-68, 798), almocalante (H234/09), E-4031 y metanosulfonamida-N-[1'-6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirran-2,4'-piperidin]-6il]monocloruro, predominantemente, sin bloquear exclusivamente el I_{Kur} . Aunque el amiodarona es un bloqueador de I_{Ks} (Balser J R Bennett, P B, Hondeghem, L M and Roden, D M "Suppression Of Time-Dependent Outward Current In Guinea Pig Ventricular Myocytes Actions Of Quinidine And Amiodarone Circ Res 1991, 69 519-529), también bloquea el I_{Na} y I_{Ca} , efectúa la función de la tiroides, es un bloqueador

adrenérgico no específico, y actúa como un inhibidor de la fosfolipasa de la enzima (Nademanee, K "The Amiodarone Odyssey" J Am Coll Cardiol 1992,20 1063-1065) Por lo tanto, el método de
5 tratamiento de la arritmia es incierto La mayoría de los agentes de Clase III se conocen por estar en el desarrollo predominantemente del bloqueo de I_{Kr}

La excitación reentrante (reentrada) ha sido mostrada como un mecanismo prominente implícito en
10 las arritmias supraventriculares en el hombre La excitación reentrante requiere un balance crítico entre la velocidad de conducción lenta y periodos refractorios suficientemente breves para permitir a la iniciación y mantenimiento de circuitos de
15 reentrada múltiples coexistir simultáneamente y mantener el AF El incremento de la refractividad miocárdial por la prolongación de la duración potencial de acción (ADP), previene y/o termina las arritmias reentrantes La mayoría de los agentes
20 antiarrítmicos Clase III selectivos actualmente en desarrollo, tal como d-sotalol y dofetilido predominantemente, si no exclusivamente, bloquean el I_{Kr} , el componente de activación rápidamente de I_K encontrado en ya sea el atrio y ventrículo humano

25 Puesto que estos bloqueadores I_{Kr}

incrementan el APD y la refractividad ya sea en el ventrículo y atrio sin afectar la conducción por sí, teóricamente representan agentes potenciales empleados para el tratamiento de las arritmias como AF. Estos agentes tienen una responsabilidad puesto que tienen un riesgo incrementado de proarritmia a relaciones cardíacas lentas. Por ejemplo, se han observado torzales de puntos, cuando estos compuestos son utilizados (Roden, D M "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy", Am J Cardiol, 1993, 72 44B-49B). Este efecto exagerado a relaciones cardíacas lentas ha sido llamado "dependencia a la frecuencia inversa", y está en contraste con las acciones independientes de la frecuencia o dependientes de la frecuencia (Hondeghem, L M "Development of Class III Antiarrhythmic Agents" J Cardiovasc Cardiol 20 (Suppl 2) S17-S22).

El componente de activación lentamente del rectificador retardado (I_{Kr}) supera potencialmente algunas de las limitaciones de los bloqueadores I_{Kur} asociadas con las arritmias ventriculares. Debido a sus cinéticos de activación lenta, sin embargo, el papel del I_{Kr} en la repolarización del atrio puede ser limitado debido al APD relativamente corto del atrio. Consecuentemente, aunque los bloqueadores I_{Kr}

pueden proporcionar ventaja distintiva en el caso de las arritmias ventriculares, su habilidad para afectar SVT es considerado por ser mínimo

La corriente de potasio rectificadora de liberación ultra rápida (I_{Kur}), se cree representa la contraparte nativa ~~por~~^{por} un canal de potasio clonado designado $K_v1.5$ y, mientras se presenta el atrio humano, parece estar ausente en el ventrículo humano. Además, debido a su rapidez de activación e inactivación lenta limitada, el I_{Kur} se cree que contribuye significativamente a la repolarización en el atrio humano. Consecuentemente, un bloqueador específico de I_{Kur} , que es, un compuesto el cual bloquea el $K_v1.5$, podría superar el comienzo corto de otros compuestos por la prolongación de la resistencia al medicamento mediante el retardamiento de la repolarización en el atrio humano, sin ocasionar los retrasos en la repolarización ventricular que precede al arritmogénico después de las despolarizaciones y síndrome QT largo adquirido observados durante el tratamiento con los fármacos de Clase III actual.

En los miocitos del atrio humano intacto una corriente I_{Kur} de K^+ rectificadora retrasada de activación ultra-rápida, la cual es también conocida

como la corriente externa sostenida I_{sus} o I_{so} , han sido identificados y su corriente tiene propiedades y cinéticas idénticas a aquellas expresadas por el clon del canal de K^+ humano (hKv1.5, HK2) cuando es aislado del corazón humano y expresado establemente en las líneas celulares humanas (HEK-293) (Wang et al, *Circ Res* 73, 1061-1076, Fedida et al, 1993, *Circ Res* 73 210-216, Snyders et al, 1993, *J Gen Physiol* 101 513-543) y originalmente clonados a partir de cerebro de rata (Swanson et al, 1990, *Neuron* 4 929-939). Aunque varios agentes antiarrítmicos están ahora disponibles en el mercado, no se han obtenido aquellos que tienen ya sea eficacia satisfactoria y un alto margen de seguridad. Por ejemplo, los agentes antiarrítmicos de Clase I de conformidad con el esquema de clasificación de Vaughan-Williams ('Classification Of Antiarrhythmic Drugs In Cardiac Arrhythmias, edited por E Sandoe, E Flensted-Jensen, K Olesen, Sweden, Astra, Sodertalje, pp 449-472, 1981) que ocasionan una inhibición selectiva de la velocidad máxima del ascenso de la acción potencial (v_{max}), son inadecuados para prevenir la fibrilación ventricular. Además, tienen problemas con relación a la seguridad es decir, son una causa de depresión de la

contractilidad miocárdial y tienen una tendencia a inducir arritmias debidas a una inhibición de la conducción del impulso. Los bloqueadores beta-adrenoreceptores y los antagonistas de calcio los cuales portan a Clases II y IV, respectivamente, tienen un defecto en que sus efectos son ya sea limitados a un cierto tipo de arritmia o están contraindicados debido a sus propiedades debilitantes cardiacas en ciertos pacientes con padecimientos cardiovasculares. Su seguridad, sin embargo, es mayor que aquellas de los agentes antiarrítmicos de Clase I.

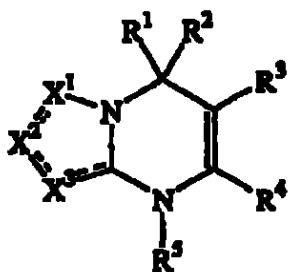
15

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de dihidropirimidina heterocíclicos de la siguiente fórmula I, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y sales de los mismos, empleados como inhibidores de la función del canal de calcio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ de salida de voltaje, más especialmente inhibidores $K_v1.5$, los cuales han sido ligados a la corriente I_{Kur} de K^+ rectificadora retardada de activación ultra-

rápida) para el tratamiento de alteraciones tal como la arritmia y alteraciones asociadas con I_{Kur}

5



(I)

10 donde

X^1 , X^2 y X^3 son independientemente seleccionados de N, NR^6 , $(CR^7)_q$, $(CHR^7)_q$, o $C=O$, en donde los enlaces que conectan X^1 , X^2 y X^3 a los átomos adyacentes, pueden ser enlaces únicos o dobles que forman un anillo aromático de 5 a 7 elementos saturados o parcialmente insaturados, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos o diferentes y son seleccionados de manera independiente de los grupos de la fórmula $-(CH_2)_n-(Z^1)_m-(CH_2)_p-Z^2$,
20 o

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

heterocíclico sustituido, o

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

Z^1 es $-CZ^3Z^4-$, $-O-$, $-NZ^3-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)Z^3-$, $-C(O)NZ^4$, $-C(S)-$, $-C(=NOZ^3)-$, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido,

Z^2 es hidrógeno, $-OZ^5$, $-OC(O)Z^5$, $-NZ^5-C(O)-Z^6$, $-NZ^5-CO_2-Z^6$, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$, $-NZ^5Z^6$, $-NO_2$, halo, $-CN$, $-C(O)Z^5$, $-CO_2Z^5$, $-C(S)Z^5$, $-(C=NOZ^5)Z^6$, $-C(O)NZ^5Z^6$, $-C(S)NZ^5Z^6$, $-SZ^5$, $-SOZ^5$, $-SO_2Z^5$, $-SO_2NZ^5Z^6$, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo (tal como heteroarilo), o heterociclo sustituido

Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo,

alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo
sustituido, carbociclo, carbociclo
sustituido, arilo, arilo sustituido,
heterociclo, o heterociclo sustituido, o

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

n y p son independientemente seleccionados de los
enteros a partir de 0 a 10 en donde m es 0, p
es también 0,

m es un entero seleccionado de 0 o 1, y

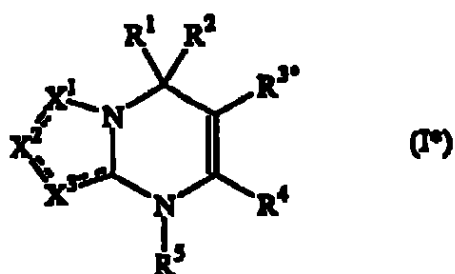
15 q es un entero seleccionado de 1 a 3

La presente invención proporciona nuevos
métodos para la prevención y tratamiento de la
arritmia y alteraciones asociadas con I_{Kur} , empleando
uno o más compuestos de la fórmula I, enantiómeros,
20 diastereómeros o sales del mismo farmacéuticamente
aceptables En particular, la presente invención
proporciona un nuevo método para la prevención
selectiva y tratamiento de arritmias
supraventriculares

25 Además, los compuestos dentro de la fórmula

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

5



10

en donde

X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente,

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

Z^{2*} es preferentemente hidrógeno cuando Z^{3*} es heterociclo,

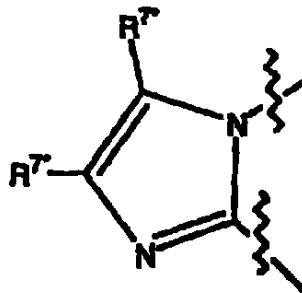
25 Z^{3*} es heterociclo o heterociclo sustituido,

- Z^{5*} es alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido, y
- Z^{6*} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido, con la condición de que Z^{6*} no sea hidrógeno cuando Z^{5*} es cicloalquilo insustituido, arilo insustituido, o bencilo insustituido,
- o Z^{5*} y Z^{6*} pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, con la condición de que Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos piperidinilo insustituido, pirrolidinilo insustituido, o morfolinilo insustituido, y demás, con la condición de que
- (i) R^1 y R^5 sean cada uno hidrógeno,
 - y
 - (ii) R^2 sea arilo o arilo sustituido,
 - y
 - (iii) R^4 sea arilo sustituido con

heterociclo, y

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

5



10

donde R^{7*} es H o alquilo

Z^{5*} y Z^{6*} no forman juntos el piperazinilo
insustituído o piperazinilo N-alquil-sustituído;

15

Compuestos Preferidos

Los compuestos de la fórmula I y las sales
del mismo, en donde uno o más, y especialmente todos,
de X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan a
partir de las siguientes definiciones, son compuestos
preferidos de la presente invención

R^1 es hidrógeno,

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

25

substituido,

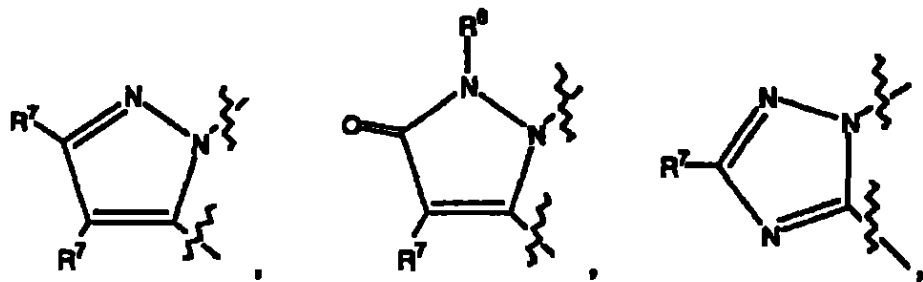
R^3 es $-(CH_2)_n-Z^2$, $-(CH_2)_n-C(O)Z^3-(CH_2)_p-Z^2$, o $-(CH_2)_n-C(O)NZ^4-(CH_2)_p-Z^2$,

R^4 es alquilo o alquilo substituido, y

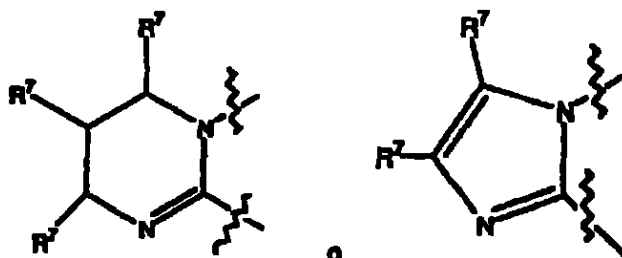
5 R^5 es hidrógeno, o $-(CH_2)_n-Z^2$, y

X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo, seleccionado de

10



15



o

20 en donde R^6 y/o R^7 son los mismos o diferentes, como se definen anteriormente

Los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos, en donde uno o más, y especialmente,
25 todos de X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan

a partir de las siguientes definiciones, son más preferidos los compuestos de la presente invención

R^1 es hidrógeno,

R^4 es arilo (especialmente cuando arilo es fenilo),

5 arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo o carbociclo sustituido,

R^3 es $-(CH_2)_n-Z^2$, $-(CH_2)_n-C(O)Z^3-(CH_2)_p-Z_2$, o $-(CH_2)_n-C(O)NZ^4-(CH_2)_p-Z^2$, en donde Z^2 se selecciona a
10 partir de $-C(O)NZ^5Z^6$, $-CO_2Z^5$, $-SO_2Z^5$, $-NZ^5Z^6$, $-NZ^5CO_2Z^6$, $-NZ^5C(O)Z^6$, $-OZ^5$, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilo o alquilo sustituido,

Z^3 es heterociclo o heterociclo sustituido, y

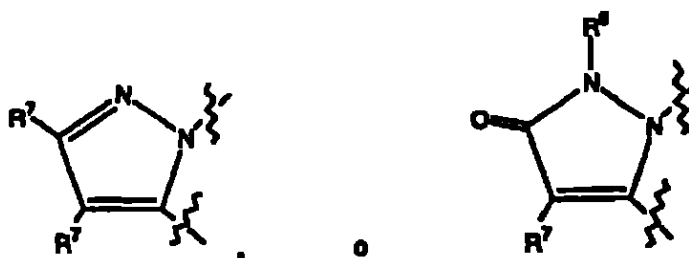
15 n y p son independientemente, seleccionados a partir de los enteros 0 a 3,

R^4 es alquilo, o alquilo sustituido,

R^5 es hidrógeno, o $-(CH_2)_n-Z^2$, en donde Z^2 se selecciona a partir de $-C(O)NZ^5Z^6$, $-CO_2Z^5$, $-NZ^5Z^6$, arilo, arilo sustituido, alquilo o
20 alquilo sustituido, y

X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo seleccionado de

5



Los compuestos de la fórmula I y las sales
 10 de los mismos, en donde uno o más, y especialmente,
 todos de X¹, X², X³, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se
 seleccionan a partir de las siguientes definiciones,
 son más preferidos, los compuestos de la presente
 invención

15 R¹ es hidrógeno,

R² es arilo (especialmente cuando arilo es fenilo),
 arilo sustituido, heterociclo, heterociclo
 sustituido, carbociclo o carbociclo
 sustituido,

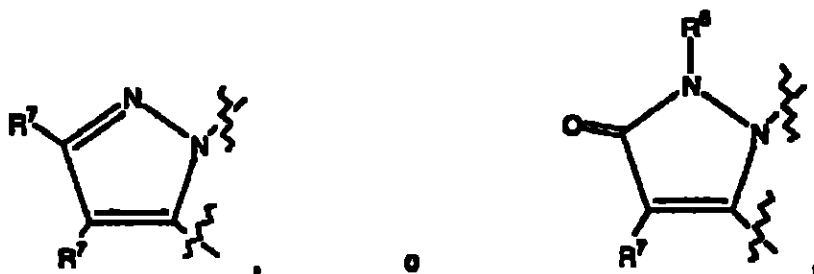
20 R³ es heterociclo o heterociclo sustituido,
 -C(O)NZ⁵Z⁶, -CO₂Z³-CONZ⁵Z⁶, -C(O)Z³Z², o -C(O)Z³-CO₂Z⁵,
 en donde Z³ es heterociclo o heterociclo sustituido,
 y Z² es arilo o arilo sustituido,

R⁴ es alquilo (especialmente alquilo inferior) o
 25 alquilo sustituido (especialmente alquilo halo

substituido o alquilo alcoxi-substituido),
 R^5 es hidrógeno, alquilo o alquilo substituido, y
 X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales están
 unidos, forman un anillo seleccionado a partir de

5

10



en donde

15

R^6 es H o $C(O)Z^5$, en donde Z^5 es alquilo o
 carbociclo, y

R^7 es independientemente seleccionado a
 partir de H, alquilo, alquilo substituido
 (especialmente halo alquilo), halo, o CN

20

Descripción Detallada de la Invención

Las siguientes son definiciones de los
 25 términos usados en esta especificación La definición

inicial proporcionada para un grupo o término aquí aplica a tal grupo o término a través de toda la especificación, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otro modo

5 Los término "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburos de cadena lineal o recta o ramificada, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente, 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-
10 butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc Los grupos alquilo inferior, esto es, los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, son generalmente más preferidos El término "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más
15 grupos (tal como por grupos descritos anteriormente en la definición de R^1), preferiblemente se seleccionan de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente
20 sustituido), ariloxí (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), arilester (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), ariol (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido,
25 lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc

El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburos de cadena lineal o recta o ramificada, que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y al menos, un doble carbono para el enlace de carbono (ya sea cis o trans), tal como etenilo. El término "alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilos sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos descritos anteriormente en las definiciones de R¹), preferiblemente, seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), arilester (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), ariol (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburos de cadena lineal o recta o ramificada, que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y al menos, un triple carbono para el enlace de carbono, tal como etinilo. El término "alquinilo sustituido" se

refiere a grupos alquínilo substituidos con uno o más grupos (tal como por grupos descritos anteriormente en la definición de R^1), preferiblemente seleccionados de arilo, arilo substituido, 5 heterociclo, heterociclo substituido, carbociclo, carbociclo substituido, halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente substituido), ariloxi (opcionalmente substituido), alquiléster (opcionalmente substituido), ariléster (opcionalmente substituido), 10 alcanóilo (opcionalmente substituido), ariol (opcionalmente substituido), ciano, nitro, amino, amino substituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc

Los términos "ar" o "arilo" se refieren a 15 grupos que contienen anillos homocíclicos aromáticos (por ejemplo, hidrocarburos), mono, bi o tricíclicos, preferiblemente tienen 6 a 12 elementos, tal como fenilo, naftilo y bifenilo Fenilo es un grupo arilo preferido El término "arilo substituido" se refiere 20 a grupos arilo substituidos con uno o más grupos (tal como por grupos descritos anteriormente en la definición de R^1), preferiblemente seleccionados de alquilo, alquilo substituido, alquenilo (opcionalmente substituido), arilo (opcionalmente 25 substituido), heterociclo (opcionalmente

substituido), halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente
substituido), ariloxi (opcionalmente substituido),
alcanoilo (opcionalmente substituido), aroilo
(opcionalmente substituido), alquiléster
5 (opcionalmente substituido), ariléster (opcionalmente
substituido), ciano, nitro, amino, amino substituido,
amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc , en
donde opcionalmente, uno o más pares de
substituyentes junto con los átomos a los cuales
10 están enlazados, forman un anillo de 3 a 7 elementos,
Los términos "cicloalquilo" y
"cicloalquenilo" se refieren a grupos de anillos
mono, bi o tri- homocíclicos de 3 a 15 átomos de
carbono, los cuales son, respectivamente,
15 completamente saturados y parcialmente saturados El
término "cicloalquenilo" incluye sistemas de anillos
bi y tricíclicos que no son aromáticos como un total,
pero contienen porciones aromáticas (por ejemplo,
fluoreno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno y
20 similares) Los anillos de grupos cicloalquilo de
anillos múltiples, pueden estar ya sea fusionados, en
puentes y/o unidos a través de una o más uniones
espiro Los términos "cicloalquilo substituido" y
"cicloalquenilo substituido" se refieren,
25 respectivamente, a grupos cicloalquilo y

cicloalquenilo, substituidos con uno o más grupos (tal como por grupos descritos anteriormente en la definición de R^1), preferiblemente seleccionados de arilo, arilo substituido, heterociclo, heterociclo substituido, carbociclo, carbociclo substituido, halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente substituido), ariloxí (opcionalmente substituido), alquiléster (opcionalmente substituido), ariléster (opcionalmente substituido), alcanolio (opcionalmente substituido), ariol (opcionalmente substituido), ciano, nitro, amino, amino substituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, etc

Los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "grupo carbocíclico" se refiere a ambos grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los términos "carbociclo substituido", "carbocíclico substituido" o "grupo carbocíclico substituido", se refieren a los grupos carbociclo o carbocíclico, substituidos con uno o más grupos como se describen en la definición de cicloalquilo o cicloalquenilo.

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

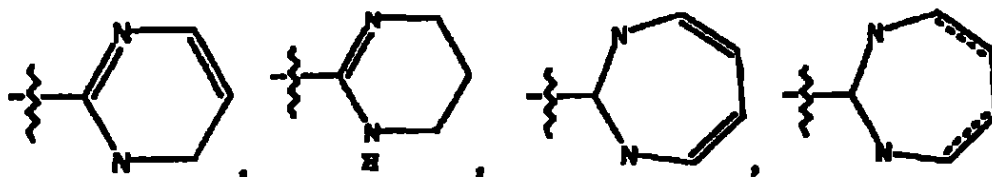
Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclo", se refieren a grupos cíclicos completamente o parcialmente

saturados o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo"), o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos 3 a 13 elementos monocíclicos, 7 a 17 elementos bicíclicos, o 10 a 20 elementos tricíclicos, preferiblemente que contienen un total de 3 a 10 átomos de anillos), los cuales tienen al menos un heteroátomo, en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada uno de los anillos del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo, puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Los anillos de los heterociclos de anillos múltiples, pueden estar ya sea fusionados, en puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, azetidínilo, pirrolidínilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, isoxazolinilo, isoxazolilo,

tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo,
 isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo,
 oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-
 oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-
 5 oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-
 piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,
 piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano,
 tetrazolilo, triazolilo, morfolinilo, tiamorfolinilo,
 sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de
 10 tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-
 dioxotienilo,

15

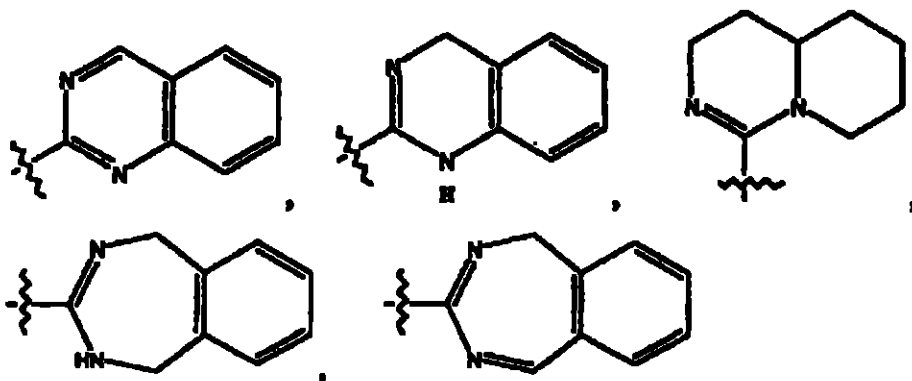


y similares

Los grupos heterocíclicos bicíclicos
 ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo,
 20 benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo,
 quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo,
 isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano,
 indolizino, benzofurilo, benzofurano,
 dihidrobenzofurano, cromonilo, cumarino,
 25 benzodioxolilo, dihidrobenzodioxolilo,

benzodioxinilo, cinolinilo, quinoxalinilo,
 indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como
 furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o
 furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo,
 5 dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-
 quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo,
 azabícicloalquilos (tal como 6-
 azabíciclo[3 2 1]octano), azaspiroalquilos (tal como
 1,4-dioxa-8-azaespiro[4 5]decano), imidazopiridinilo
 10 (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-il),
 triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-
 a]piridin-3-il), y hexahidroimidazopiridinilo (tal
 como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-
 ilo),

15



20

y similares

25

Los grupos heterocíclicos tricíclicos

ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares

Los términos "heterociclo sustituido",
5 heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a grupos heterociclo, heterocíclico y heterociclo sustituidos con uno o más grupos (tal como por los grupos descritos anteriormente en la definición de
10 R¹), preferiblemente seleccionado de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxí, alcoxi (opcionalmente sustituido) ariloxi
15 (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano,
20 sulfonilo, etc , en donde uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 3 a 7 elementos

El término "alcanilo" se refiere al grupo alquilo (el cual puede ser opcionalmente sustituido
25 como se describe anteriormente) ligado a un grupo

carbonilo (es decir, $-C(O)$ -alquilo) De manera similar, el término "arilo" se refiere a un grupo arilo (el cual puede ser opcionalmente substituido como se define anteriormente) ligado a un grupo
5 carbonilo (es decir, $-C(O)$ -arilo)

A través de la especificación, los grupos y substituyentes de los mismos, pueden ser seleccionados para proporcionar porciones y compuestos estables

10 Los compuestos de fórmula I forman sales, las cuales están también dentro del ámbito de esta invención La referencia a un compuesto de la fórmula I aquí se entiende incluye la referencia a las sales de los mismos, a menos que se indique de otro modo
15 El término "sal(es)", como se emplea aquí, denota sales acídicas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/o orgánicas Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene ambas, una porción básica y una porción acídica, los zwitteriones
20 ("sales inertes") pueden ser formados y están incluidos dentro del término "sal(es)" como se usó aquí Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales son también
25 empleados, por ejemplo, en etapas de aislamiento o

purificación, las cuales pueden ser empleadas durante la preparación. Las sales de los compuestos de fórmula I pueden ser formadas, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o
5 base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual, la sal precipita en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los compuestos de fórmula I los cuales contienen una porción básica pueden formar sales con
10 una variedad de sales orgánicas e inorgánicas. Las sales de adición ejemplares incluyen acetatos (tal como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos,
15 benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos,
20 heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodohidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maléico), metanosulfonatos (formados con
25 ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos,

nicotínatos, nitratos, oxalatos, pectínatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como aquellos mencionados aquí), tatratos, tiocianatos, toluensulfonatos tal como tosilatos, undecanoatos y similares

Los compuestos de fórmula I los cuales contienen una porción ácida pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metal alcali tal como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino térreos tal como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tal como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietyl)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil-aminas y sales con aminoácidos tal como arginina, lisina y similares

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tal como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y cloruros, bromuros y yoduros de butilo), sulfatos dialquilo (por ejemplo dimetilo, dietilo,

dibutilo, y sulfatos de diamino), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y
5 fenetilo), y otros

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención están también contemplados aquí. El término "profarmaco" como se empleó aquí, denota un compuesto el cual, después de la administración a un
10 sujeto, se somete a conversión química mediante el proceso metabólico o químico para proporcionar un compuesto de la fórmula I, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de fórmula I son preferiblemente hidratos

15 Hasta cierto punto tales compuestos de fórmula I, y sales del mismo, pueden existir en su forma tautomérica, todas las tales formas tautoméricas están contempladas aquí como parte de la presente invención

20 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como aquellos los cuales pueden existir debido a los carbonos asimétricos en los varios substituyentes R y Z, incluyendo formas enantioméricas (las cuales pueden existir aún en la
25 ausencia de carbonos asimétricos) y formas

diastereoméricas, están contempladas dentro del
ámbito de esta invención Los estereoisómeros
individuales de los compuestos de la invención
pueden, por ejemplo, estar substancialmente libres de
5 otros isómeros, o pueden ser mezclados, por ejemplo,
como racematos o con todos los otros, u otros
estereoisómeros seleccionados Los centros quirales
de la presente invención pueden tener la
configuración S o R como se define por las
10 recomendaciones IUPAC 1974

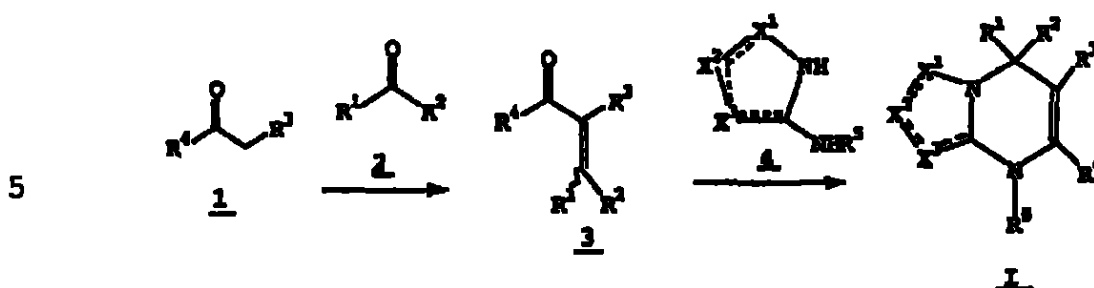
Los términos "incluyendo", "tal como", "por
ejemplo" y similares, están propuestos para referirse
a las modalidades ejemplares y no limitan el ámbito
de la presente invención

15

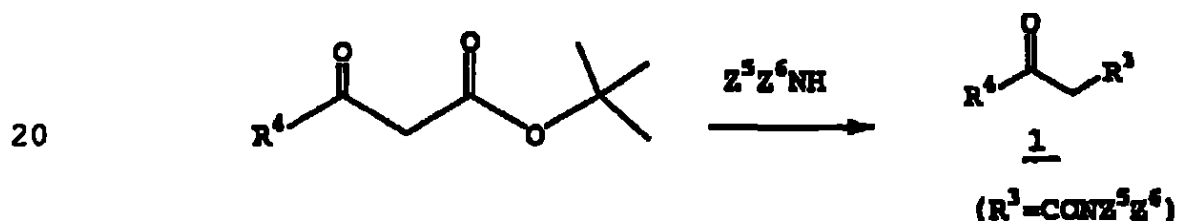
Esquemas

Los compuestos de fórmula I pueden ser
20 preparados usando la secuencia de las etapas
resumidas abajo

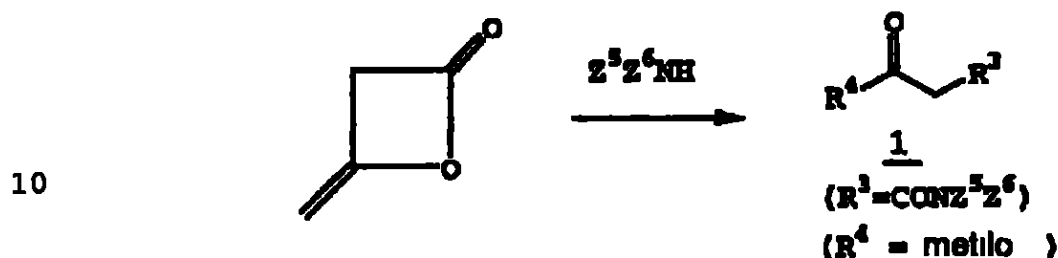
25



Los compuestos 1, 2 y 4 usados en esta preparación, están comercialmente disponibles o son
 10 fácilmente preparados por métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1, donde $\text{R}^3 = \text{CONZ}^5\text{Z}^6$ pueden ser preparados por el método de Witzeman (JOC 1991, 56(5), 1713), el cual involucra el calentamiento de
 15 una amina y un t-butoxi- β -cetoéster puro o en un solvente adecuado (xilenos, toluenos, etc.)



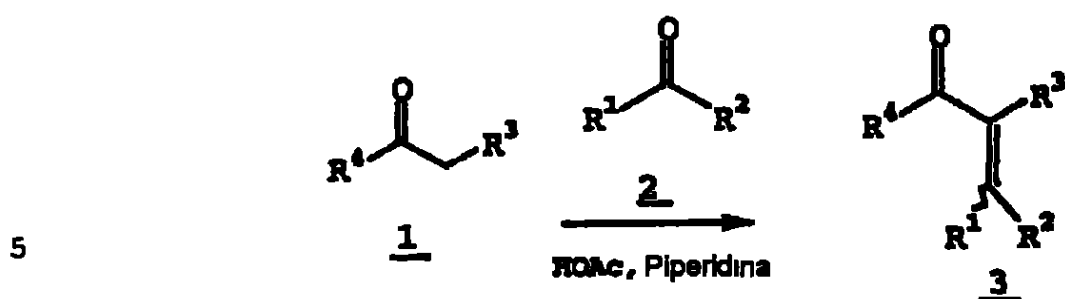
Alternativamente, los compuestos de fórmula 1, donde R^4 = metilo y R^3 = CONZ^5Z^6 pueden ser preparados mediante la reacción de una amina con diceteno en un solvente adecuado tal como diclorometano a temperaturas entre -100 - 22 °C



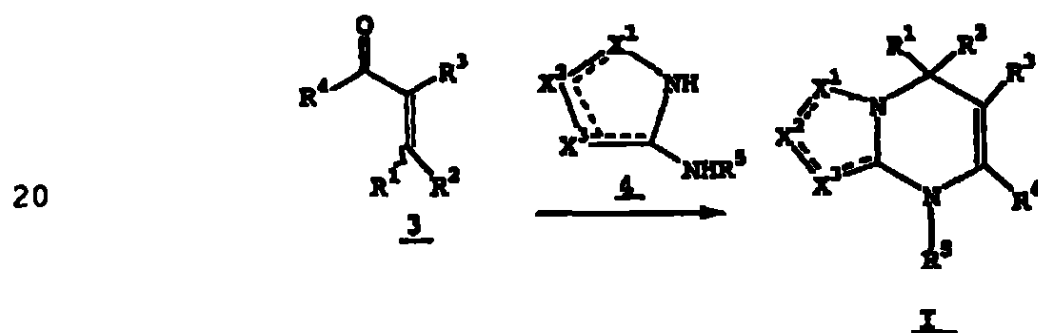
Los compuestos de fórmula 3, pueden ser preparados mediante la modificación de la condensación Knoevenagel. Por ejemplo, la condensación de un compuesto de fórmula 1, y un compuesto de fórmula 2 a temperaturas entre 22 - 170 °C en solventes tal como tolueno o dimetilformamida en la presencia de un ácido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

25

1397



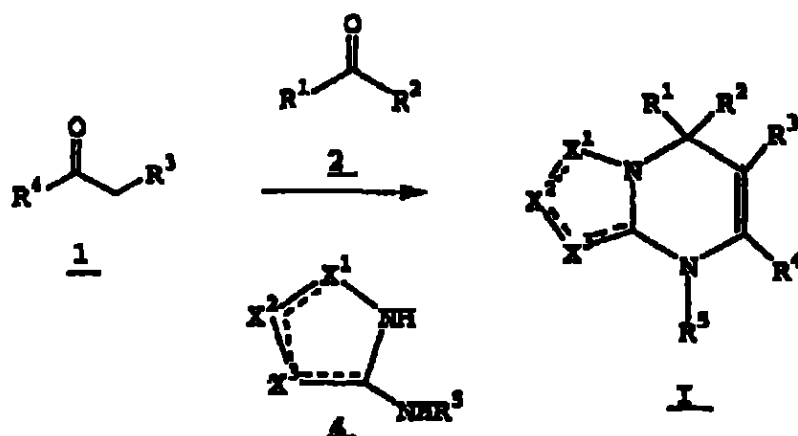
Los compuestos de fórmula I pueden también, ser preparados mediante la condensación de compuestos de fórmula 3 con compuestos de fórmula 4 por el calentamiento a temperaturas entre 30-150 °C en solventes alcohólicos tal como etanol o propanol o mediante el calentamiento entre 30-150°C en un solvente tal como dimetilformamida y en la presencia de una base tal como acetato de sodio



Los compuestos de fórmula I en donde $R^3 =$ éster, pueden ser preparados por la condensación de compuestos de fórmula 1, fórmula 2 y heterociclos de fórmula 4 mediante el calentamiento entre 5 temperaturas de 30-150°C en la presencia de una base tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio en un solvente adecuado tal como dimetilformamida

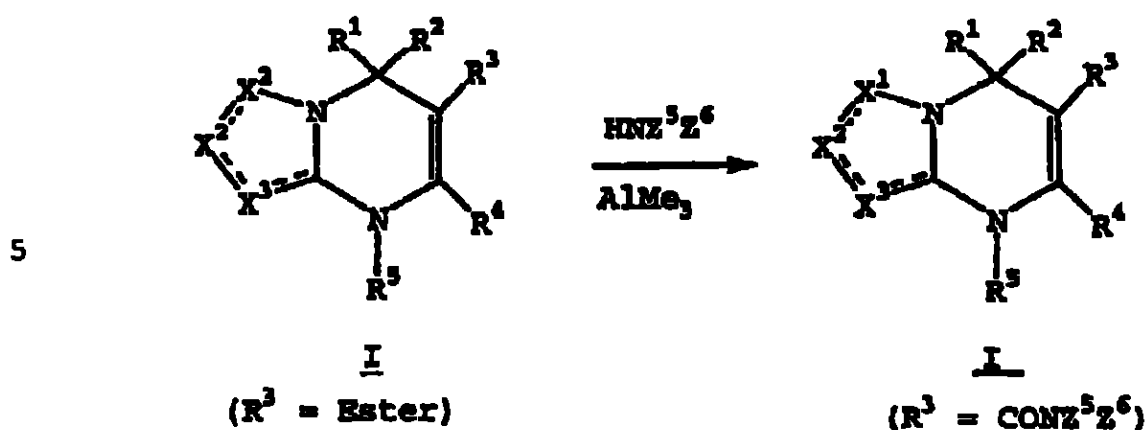
10

15



Los compuestos de fórmula I donde $R^3 =$ amida, pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula I donde $R^3 =$ éster con una amina adecuada y trietilaluminio en un solvente tal como tolueno a temperaturas entre 0-150°C

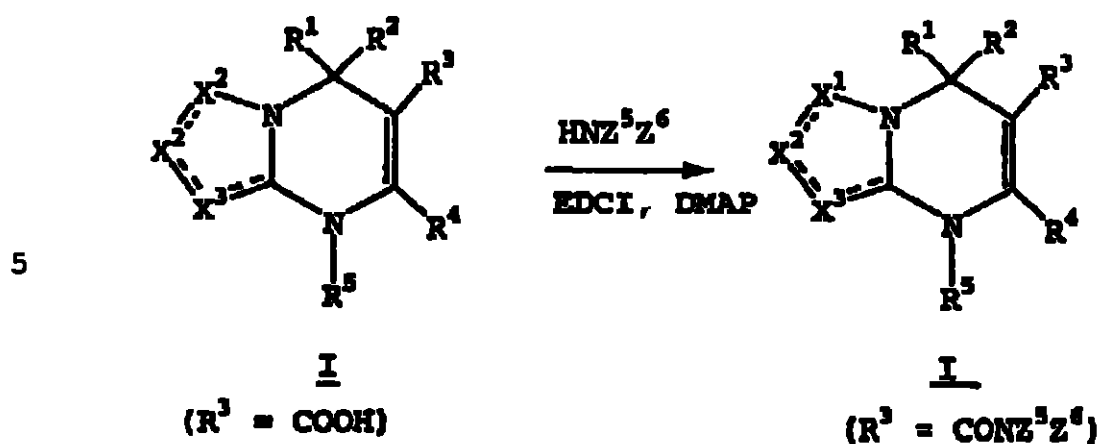
25



10

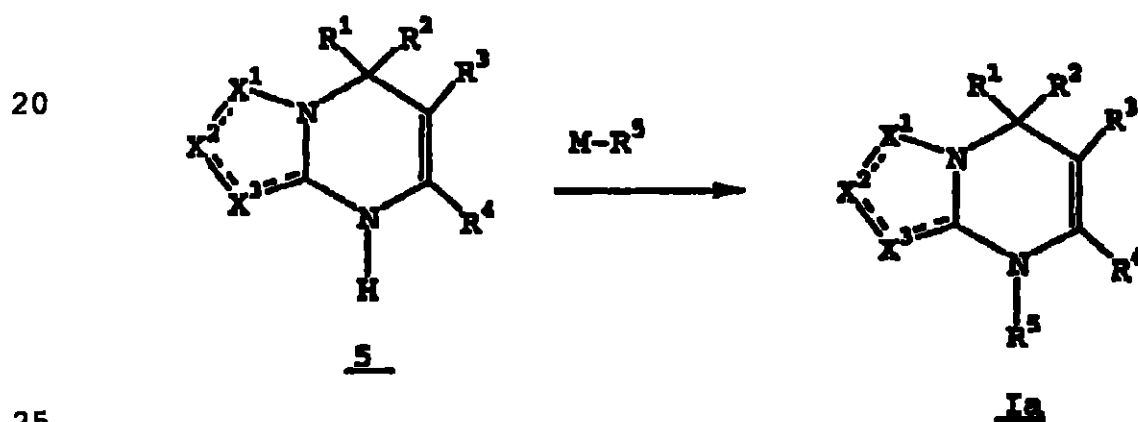
Los compuestos de fórmula I donde $\text{R}^3 =$ amida, pueden ser preparados mediante la condensación de los compuestos de fórmula I donde $\text{R}^3 = \text{COOH}$ con una amina adecuada mediante los métodos de amidación, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Para el tratamiento ejemplo de un compuesto de fórmula I donde $\text{R}^3 = \text{COOH}$, con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y dimetilaminopiridina (DMAP) en un solvente tal como diclorometano proporciona compuestos de fórmula I donde $\text{R}^3 =$ amida.

25



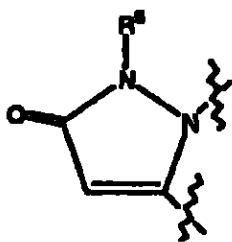
10

Los compuestos de fórmula I donde R^5 es un
 sustituyente preferentemente hidrógeno, pueden ser
 formados al hacer reaccionar un compuesto de fórmula
5 con una especie reactiva M-R^5 , de manera tal que se
 15 obtiene un compuesto de fórmula Ia, donde M es Cl,
 Br, OR, etc , y R^5 es como se define anteriormente
 (preferentemente hidrógeno)



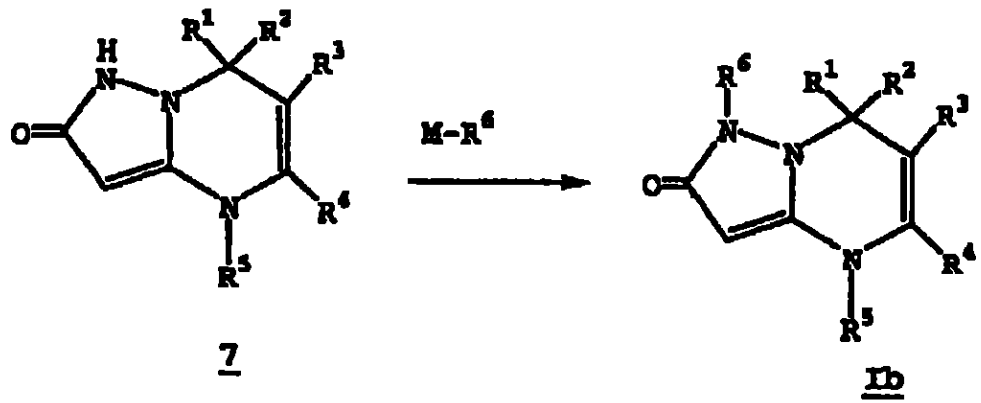
Los compuestos de fórmula I, donde X^1 , X^2 y X^3 forman un anillo de la estructura

5



en donde R^6 es un sustituyente
10 preferentemente hidrógeno, puede ser formado al hacer
reaccionar un compuesto de fórmula 7 con una especie
reactiva $M-R^6$ de manera tal que se obtiene un
compuesto de fórmula Ib, donde M es Cl, Br, OR, etc
y R^6 es como se define anteriormente

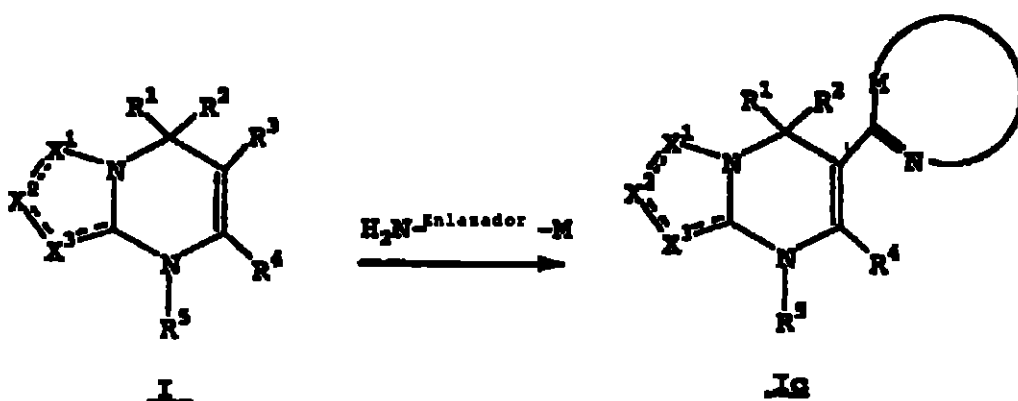
15



20

Los compuestos de fórmula Ic donde R^3 es un
25 amino, que contienen un heterociclo, pueden ser

formados mediante la condensación de compuestos de fórmula I donde R^3 es un ácido o éster con una amina la cual está unida a través de un enlazador a M M puede ser NH_2 , NHR , SH o OH La unidad enlazadora
 5 puede ser seleccionada de manera tal que se forman los heterociclos insustituídos, sustituidos o fusionados



$R^3 =$ Ester o ácido

10

Los compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención, pueden ser preparados a partir de los compuestos obtenidos por los métodos descritos anteriormente a través de la conversión de
 15 los grupos sustituyentes a otra funcionalidad mediante los métodos usuales de síntesis química, como se ilustra en los siguientes ejemplos

Los compuestos de fórmula I que contienen centros quirales pueden ser obtenidos en formas no

racémicas mediante la síntesis o resolución no
racémica por métodos bien conocidos por aquellos
expertos en la técnica. Los compuestos que no son
racémicos, son designados como "quirales" en los
5 ejemplos

En los ejemplos descritos abajo, puede ser
necesario proteger la funcionalidad reactiva tal como
grupos hidroxil, amino, tio o carboxil, cuando estos se
desean en el producto final, para evitar su
10 participación indeseada en las reacciones. La
introducción y remoción de los grupos protectores son
bien conocidas por aquellos expertos en la técnica,
véase por ejemplo (Gree, T W en "Protective Groups
in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991)

15

Utilidad

Los compuestos de la presente invención
inhiben la subfamilia Kv1 de los canales K^+ de salida
de voltaje, y como tal, son empleados en la
20 prevención y tratamiento de varias alteraciones
arritmias cardíacas, incluyendo arritmias
supraventriculares, arritmias del atrio, palpitación
del atrio, fibrilación del atrio, complicaciones de
25 isquemia cardíaca, y son usados como agentes de

control de los latidos del corazón, angina pectoris, incluyendo alivio del síntoma de Prinzmetal, síntomas vasospásticos y síntomas variantes, alteraciones gastrointestinales incluyendo esofagitis con reflujo, 5 dispepsia funcional, alteraciones de movilidad (incluyendo constipación y diarrea), y síndrome del intestino irritable, alteraciones del músculo vascular y visceral incluyendo asma, padecimientos pulmonares obstructivos crónicos, síndrome de 10 angustia respiratoria en adulto, padecimiento vascular de la periferia (incluyendo claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmos coronarios y cerebrales y padecimiento de Raynaud, padecimientos inflamatorios e inmunológicos, 15 incluyendo padecimiento inflamatorio del intestino, artritis reumatoide, rechazo al implante, asma, padecimiento pulmonar obstructivo crónico, fibrosis cística y arteroesclerosis, alteraciones proliferativas celulares, incluyendo restenosis y 20 cáncer (incluyendo leucemia), alteraciones del sistema auditor, alteraciones del sistema visual, incluyendo degeneración macular y cataratas, diabetes incluyendo retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética, padecimiento 25 muscular incluyendo miotonía y agotamiento,

incluyendo miotonía y agotamiento, neuropatía periférica, alteraciones cognitivas, migraña, pérdida de la memoria, incluyendo Alzheimer y demencia, disfunción motora mediada por CNS incluyendo mal de 5 Parkinson, y ataxia, epilepsia, y otras alteraciones mediadas por el canal iónico

Como inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales K⁺ de salida de voltaje, los compuestos de la presente invención son empleados para tratar una 10 variedad de alteraciones, incluyendo la resistencia mediante el trasplante de órganos o tejidos, padecimientos de injerto-contra-huésped, llevados aproximadamente por el trasplante de la médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, 15 tiroiditis Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes uveítis de tipo I, diabetes melitus de inicio juvenil o de inicio reciente, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, padecimientos infecciosos causados 20 por microorganismos patogénicos, padecimientos inflamatorios e hiperproliferativos de la piel, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreicas, Lliquen plano, fenfigo, fenfigoide bulous, epidermolisis 25 bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitidos,

eritemas, eosinofiliias cutáneas, lupus eritematosos,
acné, Alopecia areata, queratoconjuntivitis,
conjuntivitis vernal, uveitis asociada con el
padecimiento de Behcet, queratitis, queratitis
5 herpética, cornea cónica, distrofia epitelial
corneal, leucoma corneal, fenfigus ocular, ulcera
Scleritis de Mooren, oftalmopatía de Graves, síndrome
de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias por
polen, padecimientos de las vías respiratorias
10 obstructivas reversibles, asma bronquial, asma
alérgico, asma intrínseca, asma por polvo, asma
crónica o invertebrado, asma tardía e hiper-
responsabilidad de las vías respiratorias,
bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado
15 por padecimientos isquémicos y trombosis,
padecimiento isquémico del intestino, padecimiento
inflamatorio del intestino, enterocolitis
necronizante, lesiones intestinales asociadas con
quemaduras térmicas y padecimientos mediados por el
20 leucotrieno B₄, padecimientos de Coeliac, proctitis,
gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, mal de
Crohn, colitis ulcerativa, migraña, rinitis, eczema,
nefritis intestinal, síndrome Good-Pasture, síndrome
hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple,
25 síndrome Guillain-Barre, mal de Meniere,

polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis,
radiculopatía, hipertiroidismo, mal de Basedow,
aplasia de las células rojas puras, anemia aplástica,
anemia hipoplástica, trombocitopenia púrpura
5 idiopática, anemia hemolítica autoinmune,
agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia
megaloblastica, aneritroplasia, osteoporosis,
sarcoidosis, fibroide del pulmón, neumonia
intersticial idopática, dermatomiositis, leucoderma
10 vulgaris, ictiosis vulgaris, sensibilidad
fotoalérgica, linfoma de las células T cutáneas,
arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome
aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis,
escleroderma, granuloma Wegener, síndrome de Sjorgen,
15 adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de gingiva,
periodontio, hueso alveolar, sustancia dentis osea,
glomerulonefritis, alopecia original del hombre o
alopecia senil mediante la prevención de la
depilación o proporcionando el nacimiento del cabello
20 y/o promoviendo la generación del cabello y el
crecimiento del cabello, distrofia muscular, síndrome
de Piloderma y Sezary, mal de Addison, daño por
reperfusión isquémica de órganos los cuales ocurren
después de la preservación, transplante o
25 padecimiento isquémico, endotoxina-apoplejía, colitis

seudomembranosa, colitis causada por el fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno o fármacos en los pulmones, cáncer de pulmón, 5 enfisema pulmonar, catarata, siderosis, renitis, pigmentosa, degeneración macula senil, cicatrización vitrea, quemadura álcali corneal, dermatitis de eritema multiforme, dermatitis ballous IgA lineal y dermatitis de bloque, gingivitis, periodontitis, 10 sepsis, pancreatitis, padecimientos causados por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, padecimientos causados por histamina o liberación del leucotrieno-C₄, mal del Behcet, 15 hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante de cirrosis biliar primaria, resección parcial del hígado, necrosis aguda del hígado, necrosis causadas por toxinas, hepatitis viral, apoplejías, o anoxia, hepatitis del virus B, hepatitis sin A/sin B, 20 cirrosis, cirrosis alcohólica, falla hepática, falla hepática fulminante, falla hepática de comienzo tardío, falla del hígado "aguda o crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección de citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, 25 demencia senil, trauma e infección bacteriana

crónica

Los compuestos de la presente invención, son agentes anrritmicos los cuales son empleados en la prevención y tratamiento (incluyendo aliviación 5 parcial o cura) de arritmias Como inhibidores de compuestos $K_v 1.5$ dentro del ámbito de la presente invención son particularmente empleados en la prevención selectiva y tratamiento de arritmias supraventriculares tales como fibrilación del atrio y 10 palpar del atrio Mediante "prevención selectiva y tratamiento de arritmias supraventriculares", se sugiere la prevención o tratamiento de arritmias supraventriculares, en donde la relación de la prolongación del periodo retractorio efectivo atrial 15 hasta la prolongación del periodo refractorio efectivo ventricular es mayor que 1:1 Esta relación es preferiblemente mayor que 4:1, más preferiblemente mayor que 10:1, y más preferiblemente de manera tal que la prolongación del periodo de respuesta 20 refractorio efectivo atrial se alcanza sin prolongación significativamente detectable del periodo refractorio efectivo ventricular

Además, los compuestos dentro del ámbito de la presente invención bloquean el I_{Kur} , y así, pueden 25 ser empleados en la prevención y tratamiento de todas

las condiciones asociadas con I_{Kur} "Una condición asociada con I_{Kur} " es una alteración la cual se puede prevenir, parcialmente aliviar o curar mediante la administración de un bloqueador I_{Kur} . El gen $Kv1.5$ se conoce por estar expresado en el tejido estomacal, tejido intestinal/colón, la arteria pulmonar, y las células beta pancreáticas. Así, la administración de un bloqueador I_{Kur} podrá proporcionar tratamiento útil para las alteraciones tales como esofagitis con reflujo, dispepsia funcional, constipación, asma y diabetes. Adicionalmente, el $Kv1.5$ se conoce por estar expresado en la pituitaria anterior. Además, la administración de un bloqueador I_{Kur} podrá estimular la secreción de la hormona de crecimiento. Los inhibidores de I_{Kur} pueden adicionalmente, ser empleados en las alteraciones proliferativas celulares tales como leucemia, y padecimientos autoinmunes tales como artritis reumatoide y rechazo al trasplante.

La presente invención además, proporciona métodos para la prevención o tratamiento de una o más alteraciones mencionadas anteriormente, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de al menos, un compuesto de la fórmula I. Otros agentes

terapéuticos tal como aquellos descritos abajo, pueden ser empleados con los compuestos inventivos en los presentes métodos. En los métodos de la presente invención, tales otros agente(s) terapéuticos pueden
5 ser administrados antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuesto(s) de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos,
10 uno de los compuestos de la fórmula I o sales de los mismos, capaces de prevenir o tratar una o más de las alteraciones mencionadas anteriormente en una cantidad efectiva del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las
15 composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se describe abajo, y pueden ser formuladas por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como también aditivos
20 farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, atadores, preservativos, estabilizadores, saborizantes, etc.) de conformidad con las técnicas así como también aquellas conocidas en la técnica de
25 formulación farmacéutica.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados por cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos, sublingualmente, 5 bucalmente, parenteralmente, tal como por técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o inyección intrasternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables), nasalmente tal como por 10 atomización para inhalación, tópicamente, tal como en la forma de crema o ungüento, o rectalmente tal como en la forma de supositorios, en formulaciones de dosificaciones unitarias que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos 15 Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, ser administrados en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada La liberación inmediata o liberación prolongada puede ser alcanzada por el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas 20 que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tal como implantes subcutáneos o bombas osmóticas En el caso en donde los compuestos de la fórmula I están siendo 25 administrados para prevenir o tratar arritmias, los

compuestos pueden ser administrados para alcanzar la conversión química a ritmo del seno normal, o pueden ser opcionalmente usados en conjunto con cardioconversión eléctrica

5 Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones, las cuales pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión,
10 metilcelulosa como un incrementador de la viscosidad, y agentes endulzadores o saborizantes tal como aquellos conocidos en la técnica, y tabletas de liberación inmediata las cuales pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico,
15 almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, atadores, extendedores, desintegradores, diluyentes y lubricantes tal como aquellos conocidos en la técnica Los compuestos de fórmula I pueden también ser liberados a través de la cavidad oral
20 mediante la administración sublingual y/o bucal Las tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas secadas por congelamiento, son formas ejemplares las cuales pueden ser usadas Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el presente
25 compuesto(s) con diluyentes de disolución rápida, tal

como manitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas
También incluidas en tales formulaciones pueden ser
excipientes de peso molecular alto, tal como
celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG) Tales
5 formulaciones pueden también incluir un excipiente
para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como
hidroxipropilcelulosa (HPC),
hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de
10 anhídrido maléico (por ejemplo, Gantrez), y agentes
para el control de la liberación tal como un polímero
poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934)
Lubricantes, deslizantes, saborizantes, agentes
colorantes y estabilizadores pueden también ser
15 agregados para facilidad de fabricación y uso

Las composiciones ejemplares para la
administración por inhalación o aerosol nasal,
incluyen soluciones en salina, la cual puede contener
por ejemplo, alcohol bencílico u otros preservativos
20 adecuados, promotores de la absorción para
incrementar la biodisponibilidad, y/o otros agentes
de solubilización o dispersión tal como aquellos
conocidos en la técnica

Las composiciones ejemplares para la
25 administración parenteral incluyen soluciones o

suspensiones inyectables las cuales pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tal como manitol, 1,3-butandiol, agua, solución Ringer, una solución de
5 cloruro de sodio isotónico, u otros agentes de suspensión y humectación o dispersión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oléico

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

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con
20 polietileno)

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto ordinario en la técnica, e incluye cantidades de dosificaciones ejemplares para un humano adulto
25 desde aproximadamente 0.001 hasta 100 mg/kg de peso

corporal de un compuesto activo por día, el cual puede ser administrado en una dosis única o en la forma de dosis divididas, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de tal compuesto, las especies, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta de sujeto, el modo y tiempo de administración, relación de excreción, combinación del fármaco y severidad de la condición particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tal como humanos, y animales domésticos tal como perros, gatos y similares, sometidos a las alteraciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados solos o en combinación con cada uno de los otros y/o otros agentes terapéuticos adecuados empleados en el tratamiento de las alteraciones mencionadas anteriormente u otras alteraciones incluyendo agentes antirrítmicos tales como agentes Clase I (por ejemplo, propafenona),

agentes Clase II (por ejemplo, caradiol y propanolol), agentes Clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilido, amiodarona, azimilido e ibutilido), agentes Clase III (por ejemplo diltiazem y 5 verapamil), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropsetron), y dronedarona, bloqueadores del canal de calcio (ambos tipo L y tipo T) tal como diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil, inhibidores de la 10 ciclooxigenasa (es decir, inhibidores COX-1 y/o COX-2) tal como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, celebrex, viox x y NSAIDs, agentes antiplaquetas tal como bloqueadores GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatido y 15 tirofiban), antagonistas de P2Y₁₂ (por ejemplo clopidogrel, ticlopidino y CS-747), antagonistas del receptor tromboxano (por ejemplo, ifetrobano), aspirina, e inhibidores PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina, diuréticos tal como 20 clorotiazida, clorohidrotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, 25 triamtreneno, amilorido y espironolactona, agentes

anti-hipertensivos tal como bloqueadores alfa
adrenérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos,
bloqueadores del canal de calcio, diuréticos,
inhibidores de la renina, inhibidores ACE, (por
5 ejemplo captropil, zofenopril, fosinopril, enalapril,
ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril,
quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas A II
(por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan),
antagonistas ET (por ejemplo sitaxsentan, atrsentan y
10 compuestos descritos en las Patentes Estadounidenses
Nos 5,612,359 y 6,043,265), antagonistas ET/AII
duales (por ejemplo compuestos descritos en WO
00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutral
(NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores
15 NEP-ACE dual) (por ejemplo, omapatrilat y
gemopatrilat), nitratos y combinaciones de tales
agentes anti-hipertensivos, agentes
antitrombóticos/trombolíticos, tales como activador
del plasminógeno del tejido (tPA), tPA recombinante,
20 tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inhibidores
del factor VIIa, inhibidores del factor Xa,
inhibidores de la tromina (por ejemplo, hirudín y
argatroban), inhibidores PAI-1 (es decir,
inactivadores de los inhibidores activadores del
25 plasminógeno del tejido), inhibidores α 2-

antiplasmino, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, complejo activador de la estreptocinasa del plasminógeno anisoilado o activadores del plasminógeno de la glándula salival animal, 5 anticoagulantes, tal como warfarina y heparinas (incluyendo heparinas de bajo peso molecular y no fraccionado tal como enoxaparina y dalteparina), inhibidores de la reductasa HMG-CoA tal como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, 10 simvastatina, NK-104 (a k a itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a k a rosuvastatina o atavastatina o visastatina), otros agentes que disminuyen el colesterol/lípidos tal como inhibidores de la sintetasa de escualeno, fibratos, y 15 secuestrantes del ácido biliar (por ejemplo, questrano), agentes antiproliferativos tal como ciclosporina A, taxol, FK 506 y adriamicina, agentes antitumores tal como taxol, adriamicina, epotilones, cisplatina y carboplatina, agentes anti-diabéticos 20 tal como biguanidas (por ejemplo metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (es 25 decir, glucovance), tiazolidinodionas (por ejemplo

-

troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona),
agonistas PPAR-gamma, inhibidores α P2, e inhibidores
DP4, miméticos de la tiroides (incluyendo
antagonistas del receptor de la tiroides) (por
5 ejemplo, tirotropina, politiroides, KB-130015 y
dronedaron), antagonistas del receptor
Mineralcorticoide tal como espironolactona y
eplerinona, secretagogos de la hormona del
crecimiento, agentes anti-osteoporosis (por ejemplo,
10 alendronato y raloxifeno), agentes de terapia de
reemplazo de la hormona tal como estrógeno
(incluyendo estrógenos conjugados en premarina), y
estradiol, antidepresivos tal como nefazodona y
sertralina, agentes anti-ansiedad tal como diazepam,
15 lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina,
anticonceptivos orales, agentes de padecimientos de
reflujo gastroesofageal y anti-úlceras tal como
famotidina, ranitidina y omeprazol, agentes anti-
obesidad tal como orlistat, glicosidos cardiacos
20 incluyendo digitalis y ouabaina, inhibidores de la
fosfodiesterasa incluyendo inhibidores PDE III (por
ejemplo, ciclostazol), e inhibidores PDE V (por
ejemplo, sildenafil), inhibidores de la proteína
tirosina cinasa, agentes anti-inflamatorios
25 esteroidales tal como prednisona y dexametasona, y

otros agentes anti-inflamatorios tal como enbrel

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden ser usados, por ejemplo, en tales cantidades indicadas en la Physician's Desk Reference (PDR) o como de otro modo se determina por uno de los expertos ordinarios en la técnica

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor I_{Kur} son bien conocidos en la técnica y se describen en las referencias tal como *J Gen Physiol* Abril, 101849 513-43, y *Br J Pharmacol* 1995 Mayo, 115(2) 267-74

Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de otros elementos de la subfamilia K_v1 son también bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la inhibición de K_v1 1, K_v1 2 y K_v1 3 puede ser medida usando procedimientos descritos por Grissmer S et al, *Mol Pharmacol* 1994 Jun, 45(6) 1227-34. La inhibición de K_v1 4 puede ser medida usando procedimientos descritos por Petersen KR, y Nerbonne JM, *Pflugers Arch* 1999 Feb, 437(3) 381-92. La inhibición de K_v1 6 puede ser medida usando procedimientos descritos por

Bowlby MR, y Levitan IB, *J Neurophysiol* 1995 Jun 73(6) 2221-9 Una inhibición de Kv1.7 puede ser medida usando los procedimientos descritos por Kalman K, et al, *J Biol Chem* 1998 Mar 6, 273(10) 5851-7

5 Los documentos dentro del ámbito de la presente invención demuestran la actividad de Kv1 en ensayos tal como aquellos descritos anteriormente

Todos los documentos citados en la presente especificación, están incorporados aquí para
10 referencia en su totalidad

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y proceso de elaboración y uso de la invención, y son ilustrativos en lugar de limitativos. Se entenderá que pueden ser otras
15 modalidades las cuales caen dentro del espíritu y ámbito de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a estos. Las abreviaciones empleadas aquí están definidas abajo

CDI= carbonildiimidazol

20 DCM= diclorometano

DMPA= dimetilaminopiridina

DMF= dimetilformamida

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

25 EDCI (o EDC) = clorhidrato de 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

M + H = masa monoisotópica más un protón

Et = etilo

h = horas

5 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

HOBT = hidroxibenzotriazol .

LC/MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas

Me = metilo

10 min = minutos

MS = espectrometría de masas

NaOAc = acetato de sodio

Ph = fenilo

PPA = ácido polifosfórico

15 Pr = propilo

Py = piridina

PyBrOP= hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio

TA = temperatura ambiente

20 Rt = tiempo de retención

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

TLC = cromatografía de capa delgada

THF = tetrahidrofurano

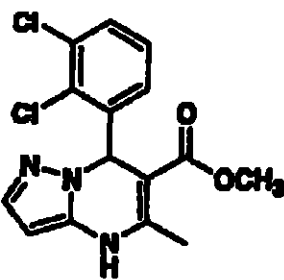
25 TMSOTf = trifluorometanosulfonato de

trimetilsililo

Ejemplo 1

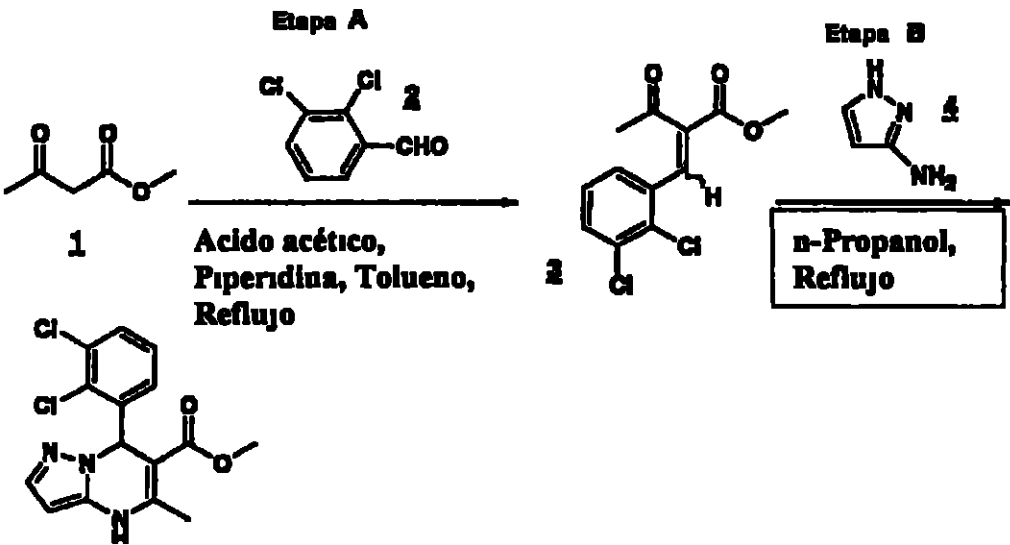
Ester metílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
5 dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico

10



Método

15



20

Etapa A Una mezcla de acetoacetato de metilo 1
25 (5 mL, 46 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído 2 (8.1 g, 46

mmol), piperidina (1.1 mL, 12 mmol), y ácido acético (0.6 mL, 11 mmol) en tolueno (200 mL) se sometió a reflujo durante la noche con remoción azeotrópica del agua vía una Trampa Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua, se transfirió a un embudo separador, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH (1M), acuoso, HCl (1M) acuoso, agua y salmuera y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 33%) para proporcionar 10.8 g (85% de rendimiento) del compuesto 3 como una mezcla de diastereómeros. Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 minutos (MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1% - MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min. Diastereómero A, Rt= 3.51 min, (53%) Diastereómero B, Rt= 3.70 min (45%) MS (M+H 273).

20 Etapa B Una mezcla del compuesto 3 (5g, 18.3 mmol), 3-aminopirazol 4 (1.5 g, 18.3 mol) en 1-propanol (60 mL) se sometió a reflujo por 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente se concentró y recrystalizó de acetato de etilo/hexanos para dar 25 1.25 g (20%) del compuesto del título como un sólido.

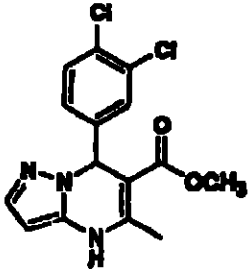
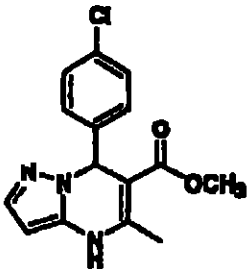
amarillo El licor madre se concentró y purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, metanol/diclorometano al 5%) para dar una adicional de 1 62 g (26%) del compuesto del título Rendimiento 5 combinado 2 87 g (46%) Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos (MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1% - MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0 1%), 4 mL/min Rt= 3 38 min, (96% puro) MS (M+H 338) HMR (CDCl₃, 10 400 MHz), 7 98 (1H, app S), 7 15 (3H, m), 6 91 (1H, s), 5 52 (1H, app s), 3 61 (3H, s), 2 39 (3H, s)

Ejemplos 2 y 3

15 Los compuestos de los Ejemplos 2 y 3, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 1

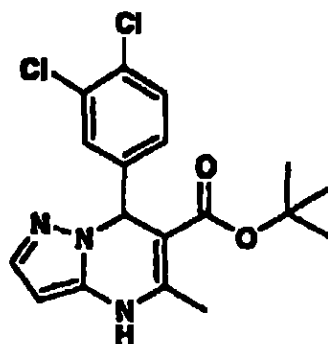
20

25

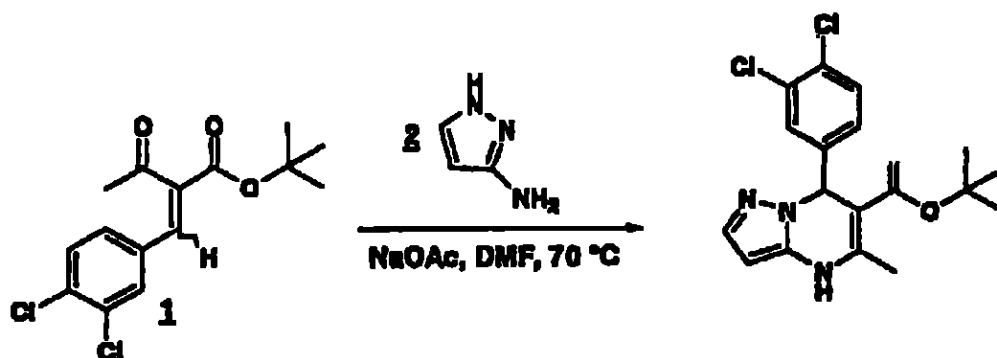
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
2		Éster metílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	338
3		Éster metílico del ácido 7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	303

Ejemplo 4

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



Método 1



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó por la condensación de t-butoxiacetoacetato y 2,4-diclorobenzaldehído como se describe en el Ejemplo 1

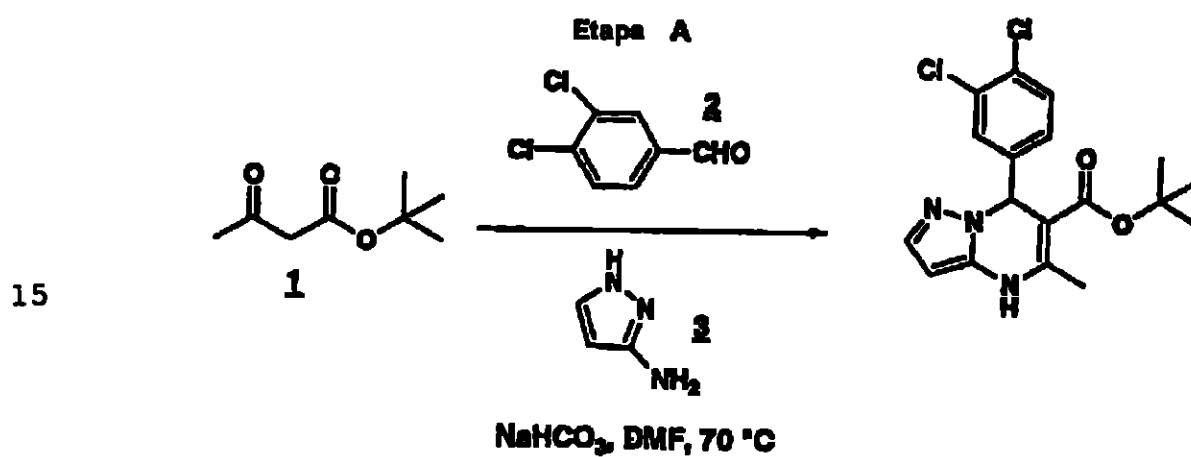
etapa A

Compuesto del Titulo Una mezcla del compuesto 1 (44.4 g, 141 mg, 141 mmol), 3-aminopirazol 2 (17.6 g, 212 mmol) y acetato de sodio (46.3 g, 564 mmol) en dimetilformamida (300 mL) se agitó a 70°C durante la noche (17 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con agua (una pequeña cantidad de metanol se agregó para la dispersión de las emulsiones que se formaron) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se formó un precipitado. Lo precipitado se colectó y se lavó con acetato de etilo, éter etílico y hexanos y se secaron para dar 8.93 g. El licor madre se concentró para dar una segunda cosecha del precipitado 9.32 g. El análisis LC/MS indicó que los precipitados no fueron puros. Lo precipitado se combinó, se disolvió en diclorometano y se concentró en suficiente gel de sílice, de manera que se obtuvo un polvo de fluencia suave. El polvo resultante se cargó en una columna de cromatografía preempacada con gel de sílice y diclorometano. La elución con diclorometano al 100% seguida por metanol/diclorometano al 3% dio 15.1 g (29% rendimiento) del compuesto del titulo. La Columna

Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos (MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1% - MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 4.63 min, (97% puro)

5 MS (M+H 380 HNM (CDCl₃, 400 MHz), 7.41 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=2 Hz), 7.08 (1H, m), 6.21 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=2 Hz), 2.43 (3H, s), 1.37 (9H, s)

10 Método 2



20 Una mezcla de t-butoxiacetoacetato 1 (22.6 g, 143 mmol), 3,4-diclorobenzaldehído 2 (25.0 g, 143 mmol), 3-aminopirazol 3 (15.4 g, 185 mmol) y bicarbonato de sodio (36 g, 428 mmol) en dimetilformamida (250 mL) se agitó a 70°C durante la

25 noche (18 h). La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente, se enfrió rápidamente con acetato de etilo y agua, se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó de acetato de etilo/hexanos para dar 16.8 g (31% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

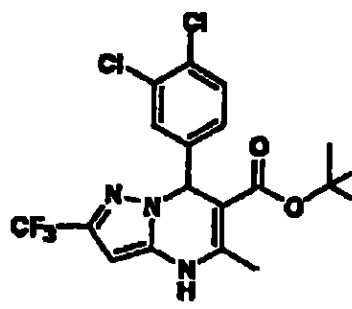
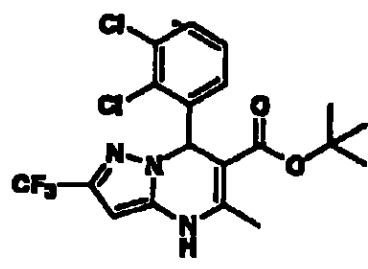
Los datos para el compuesto del título se dan en el método 1.

Ejemplos 5 y 6

Los compuestos de los Ejemplos 5 y 6 mostrados en la tabla proporcionada a bajo, se prepararon de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 4, Método 1.

20

25

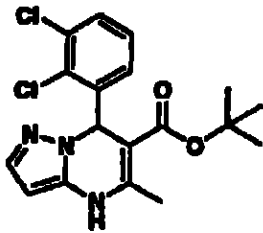
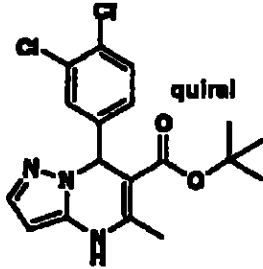
Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
5		éster 1,1- dimetiletilico del ácido 7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil) pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxílico	448
6		Ester 1,1- dimetiletilico del ácido 7-(2,3- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil) pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-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

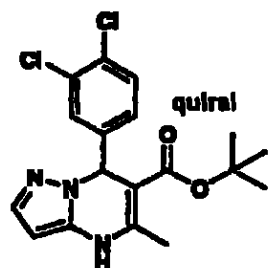
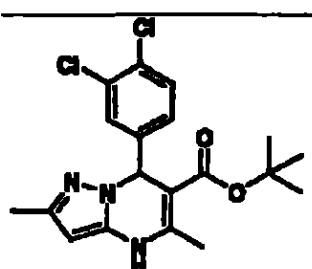
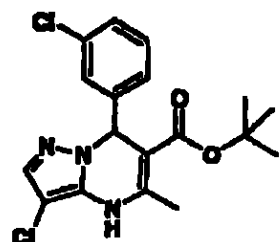
Ejemplos 7-11

Los compuestos de los Ejemplos 7-11, mostrados en la tabla proporcionada a bajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 4, Método 2. El compuesto del Ejemplo 4, Método 2 podría resolverse en los correspondiente enantiómeros A (Ejemplo 8) y B (Ejemplo 9) por HPLC quiral preparativa (Columna Chiracel OD (50 x 500 mm), eluyendo con 7% de isopropanol/hexanos que contienen 0.1% de trietilamina amina a 50 mL/min), detección UV a 254 nm, HPLC analítico (Columna Chiracel OD (4.6 x 250 mm), eluyendo con 10% de isopropanol/hexanos que contienen 0.1% de trietilamina amina a 1 mL/min), detección UV a 254 nm, enantiómero A (Rt= 6.98 min, 98% ee), enantiómero B (Rt= 9.22 min, 98% ee)

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
7		Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	380
8		Enantiómero A del Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico	380

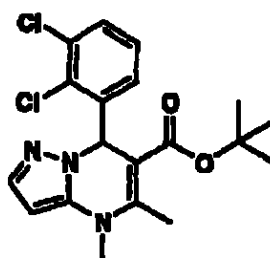
9		Enantiómeor B del Ester 1,1- dimetiletílico del ácido 7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxílico	380
10		Ester 1,1- dimetiletílico del ácido 7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-2,5- dimetilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxílico	394
11		Ester 1,1- dimetiletílico del ácido 3-cloro-7-(3- clorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxílico	380

Ejemplo 12

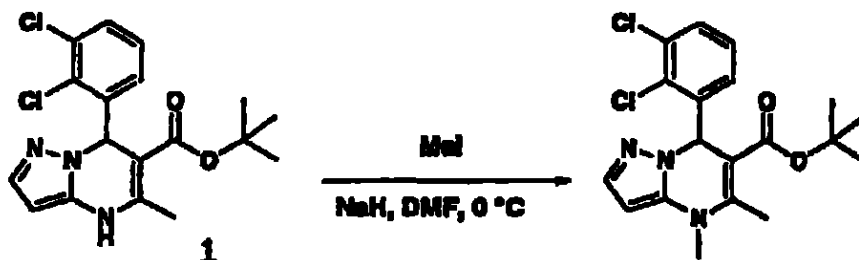
Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico

5

10

**Método**

15



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 4, método 1

Compuesto del título Se agregó hidruro de sodio (0 186 g, 7 76 mmol) a una solución a 0°C de 1 (2 27 g, 5 97 mmol) en dimetilformamida (30 mL) Después de 10 minutos, se agregó yoduro de metilo (0 41 mL, 6 57

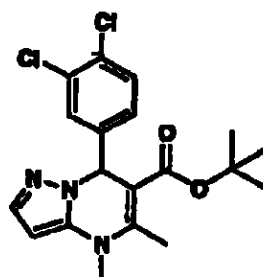
mmol) Después de un adicional de 85 minutos, la
mezcla se enfrió rápidamente con una solución de
cloruro de amonio saturado, se diluyó con acetato de
metilo, se transfirió a un embudo separador, se lavó
5 con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se
secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró
con suficiente gel de sílice de manera que se obtuvo
un polvo de fluencia suave El polvo resultante se
cargó en una columna de cromatografía empacada con
10 diclorometano al 100% La elución con acetato de
etilo/diclorometano 0-10% dio 1.16 g (49%) del
compuesto del título como un sólido ligeramente
amarillo Columna Balística LC/MS de Fase Inversa
YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm,
15 gradiente 4 minutos, Solvente B/A gradiente 40-100%
(Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA, Solvente B
MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 3.46
min, (96% puro) MS (M+H 394) HMR (CD₃Cl, 400 MHz)
7.39 (1H, d, J=2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.11 (1H, m),
20 6.91 (1H, s), 5.58 (1H, d, J=2 Hz), 2.38 (3H, s),
2.62 (3H, s), 1.27 (9H, s)

Ejemplo 13

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

5

10



El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella proporcionada en el Ejemplo 12, proporcionando un compuesto con (M+H) 394

15

Ejemplo 14

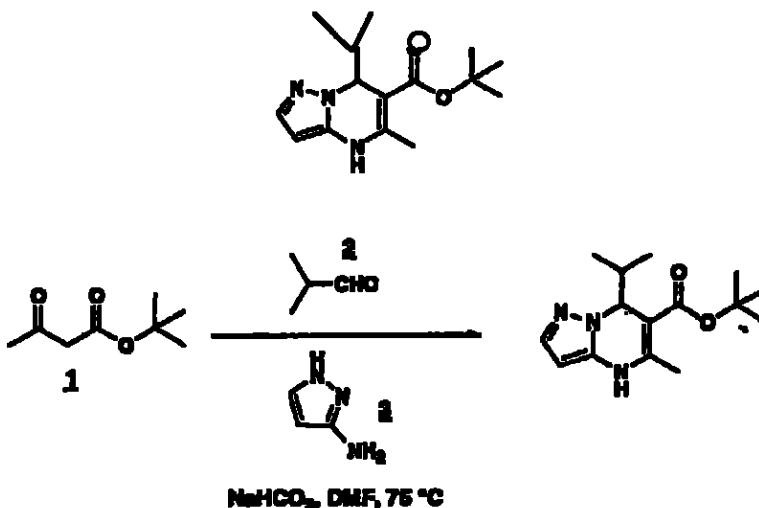
Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletíl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico

20

25

Método

5



Tubo sellado

10 Un tubo de presión se secó con un disparo de
 calor bajo nitrógeno. El tubo de presión se cargó en
 el siguiente orden con isobutiraldehído 2 (0.262 g,
 3.63 mmol), dimetilformamida (3 mL), t-
 butoacetoacetato 1 (0.574 g, 3.63 mmol), 3-
 15 aminopirazol 3 (0.362 g, 4.36 mmol) y acetato de
 sodio (1.22 g, 14.5 mmol). La mezcla se chorreó con
 nitrógeno. El tubo se selló y calentó a 75°C y se
 agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a
 temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo
 20 a un volumen de 20 mL, se lavó con cloruro de litio
 (2.4 M, 10 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de
 sodio anhidro, se filtró y concentró para dar 1.02 g de
 un aceite amarillo. El aceite se purificó por

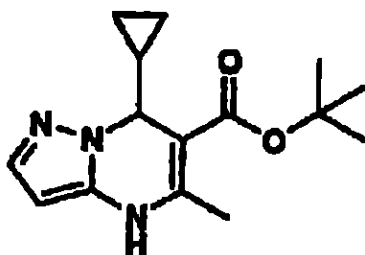
cromatografía instantánea (sílice, acetato de etilo/heptano al 45%) para dar 0.42 g (41% rendimiento) del compuesto del título Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con PPA al 0.2%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con PPA al 0.2%), 4 mL/min Rt= 3.83 min, (100% puro) Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos, Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 3.06 min MS (EM, M+1 278) HMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.37 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.35 (1H, s), 5.55 (1H, d, J=1.8 Hz), 5.29 (1H, d, J=2.2 Hz), 2.41 (3H, s), 1.50 (9H, s), 1.28-1.19 (1H, m), 1.07 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.60 (3H, d, J=7.0 Hz)

20

Ejemplo 15

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

25



5

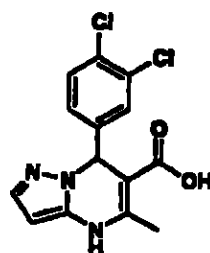
El compuesto del título se preparó de una manera similar como aquella proporcionada en el Ejemplo 14, proporcionando un compuesto con (M+H)

10 275

Ejemplo 16

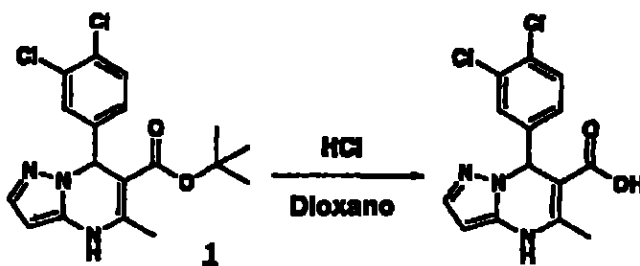
Acido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico

15



Método

20



25

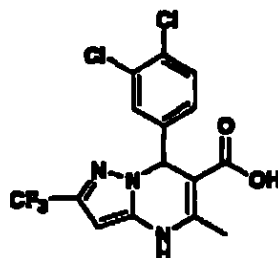
Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 4

Compuesto del Titulo Se agregó HCl (4M en dioxano)
5 al compuesto sólido 1 (1.13 g, 2.97 mmol) a temperatura ambiente. Se disuelven los sólidos y se forman precipitados. La mezcla de reacción espesa resultante se dejó agitar durante la noche y se concentró in vacuo para dar 1.14 g (contiene dioxano
10 al 120%) del compuesto del titulo como un sólido blanco. Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 minutos, Solvente B/A (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA
15 al 0.1%), 4 mL/min Rt= 3.54 min, (93% puro) MS (M+H 324) HMR (CD₃OD, 400 MHz), 7.96 (1H, d, J=3Hz), 7.51 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.11 (1H, d, J=3Hz), 2.51 (3H, s). El compuesto del titulo se usó en las reacciones subsecuentes sin purificación
20 adicional

Ejemplo 17

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

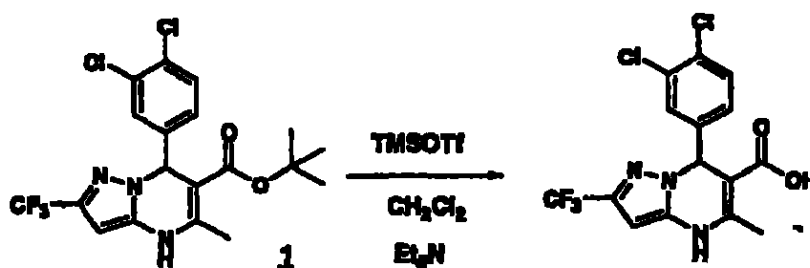
5



10

Método

15



Compuesto 1 Compuesto 1 (el compuesto del Ejemplo 5)
 20 se preparó de una manera similar a aquella que se describe en el Ejemplo 4

Compuesto del Título Se agregó
 25 4 82 mmol) a una solución a temperatura ambiente del
 trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0 873 mL,

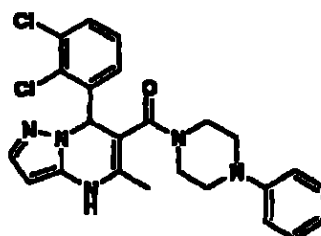
compuesto 1 (1 08 g, 2 41 mmol) en diclorometano (50 mL) Después de 2 horas, se agregó trietilamina (0 672 ml, 4 82 mmol), y la mezcla de reacción se vertió en agua La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano al 10% → acetato de etilo 100%) para dar 0 71 g (75% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco MS (M+H 392)

10

Ejemplo 18

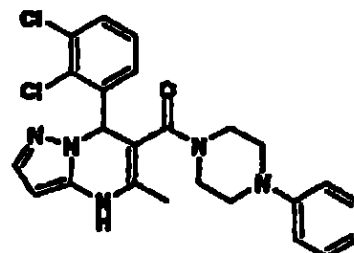
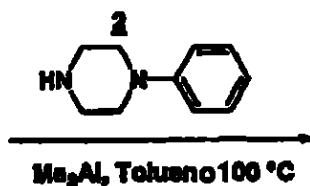
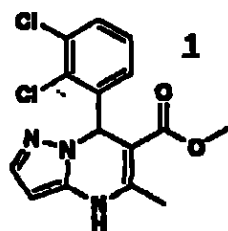
1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-fenilpiperazina

15



20

Método 1



25

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 1

Compuesto del Título Se agregó trimetilaluminio (1 1 mL, 2 2 mmol, 2M en tolueno) en forma de gotas a una solución a temperatura ambiente de 1-fenilpiperazina 2 (0 4 mL, 2 2 mmol) en tolueno (7 mL) Después de una hora, el compuesto 1 (0 50 g, 1 5 mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 100°C por 18 horas

10 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador, se lavó con HCl acuoso (1M), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo El residuo

15 se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 50%, seguido por metanol/diclorometano al 5% para proporcionar 0 22 g (32%) de un sólido, el cual se purificó además por recristalización de metanol/éter etílico para dar

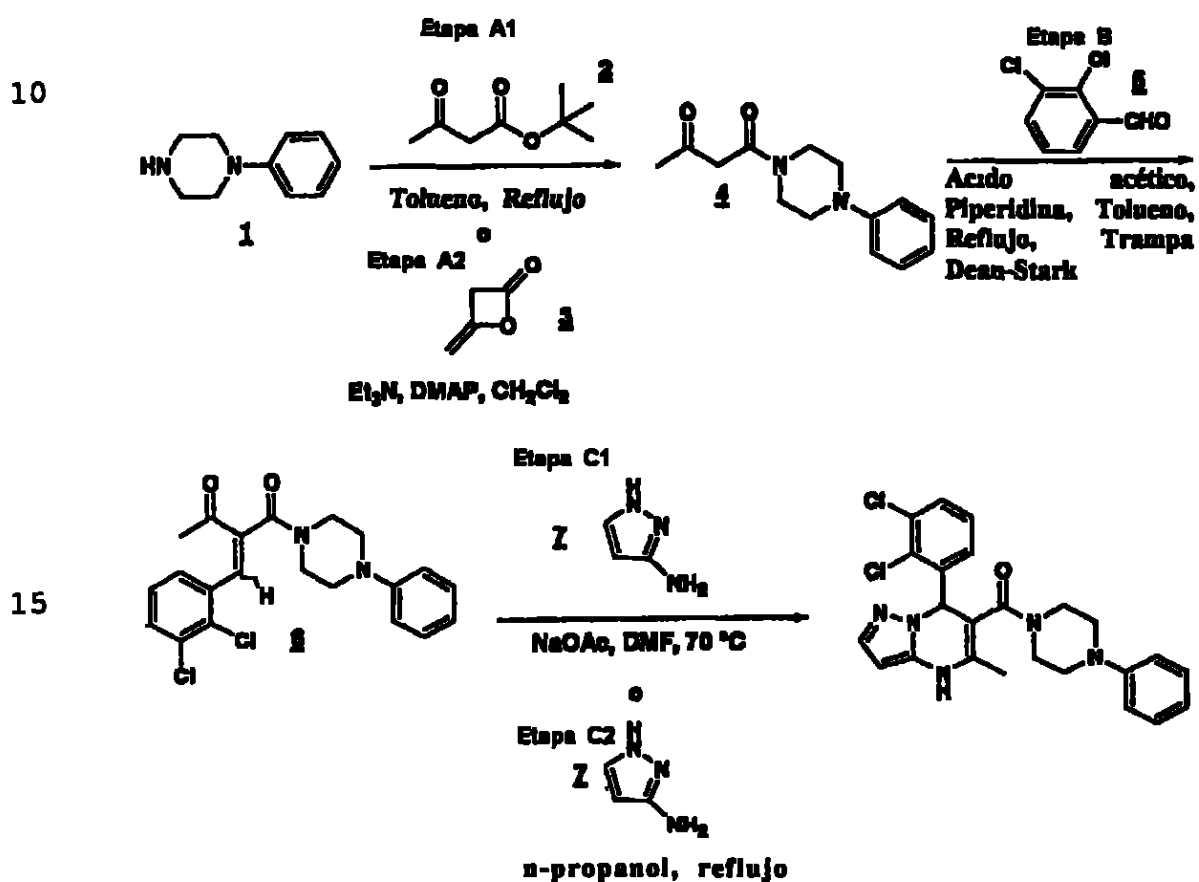
20 0 15 g (22%) del compuesto del título Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos, Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al

25 0 1%), 4 mL/min Rt= 3 58 min, (92% puro) MS

(M+H 468) Los datos adicionales para el compuesto del título se reportan en el Método 2, etapa C, variación 1

5

Método 2



20

Etapa A Variación 1 Una mezcla de N-fenilpiperazina 1 (6.7 mL, 41 mmol) y t-butoxiacetoacetato 2 (6.8 mL, 45 mmol) en tolueno (50 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo separador, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo (3X) con HCl (1M) acuoso. Los extractos HCl se combinaron y se lavaron con éter etílico (2X), se hicieron básicos (pH 9) con NaOH acuoso (p/p al 50%) y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar 9.76 g (97.6%) del compuesto 4 como un aceite ámbar espeso.

Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos, Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 1.65 min, (100% puro) MS (M+H 247) HMR (CDCl₃, 400 MHz), 7.28 (2H, m), 6.91 (3H, m), 3.80 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.59 (4H, m), 3.19 (4H, m), 2.30 (3H, s)

Etapa A Variación 2 Se agregó lentamente Diceteno 3 (5 50 g, 65 5 mmol) durante 15 minutos, a una solución a 0°C de 4-fenilpiperazina 1 (5 31 , 32 27 mmol) en diclorometano (50 mL) El TLC después de 4 5 horas, indicó que el compuesto 1 no se consumió completamente Se agregó diceteno adicional (5 50 g, 65 5 mmol) Después de unas 1 5 horas adicionales, la reacción se enfrió rápidamente con NaOH 1N, se transfirió a un embudo separador, lavado con NaOH 1N 10 y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en suficiente gel de sílice de manera tal que se obtuvo un polvo de flujo suave El polvo resultante se cargó en una columna de cromatografía preempacada con gel de sílice y acetato de 15 etilo/hexanos al 50% La elución con acetato de etilo/hexanos al 50-100% dió 8 2 g (100%) de un compuesto 4 como un aceite amarillo espeso Los datos para el compuesto 4 se dio anteriormente en la Etapa A variación 1

20

Etapa B Una mezcla del compuesto 4 (9 76 g, 40 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído 6 (7 89 g, 45 mmol), piperidina (1 0 mL, 10 mmol), ácido acético (0 59 mL, 25 10 mmol) en tolueno (100 mL) se sometió a reflujo

durante la noche con remoción azeotrópica de agua vía una trampa Dean-Stark La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo y se usó típicamente en las reacciones subsecuente sin
5 purificación El compuesto 6 puede ser Purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 30-40%) Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4 minutos, Solvente B/A 0-100%
10 (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 3.83 min, (96% puro) MS (M+H 404) HMR (CDCl₃, 400 MHz), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.23 (3H, m), 6.89
15 (1H, app T, 7 Hz), 6.81 (2H, d, J=8 Hz), 3.78 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.23 (2H, m), 2.96 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.42 (1H, M)

20 **Etapas C Variación 1** Una mezcla del compuesto 6 (16 g, 40 mmol), 3-aminopirazol 7 (5.1 g, 62 mmol) y acetato de sodio (10.1 g, 123 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se agitó a 70°C durante la noche (17 h) La mezcla se enfrió a temperatura
25 ambiente, se transfirió a un embudo separador, se

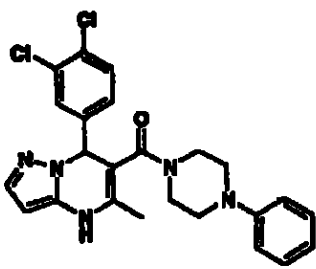
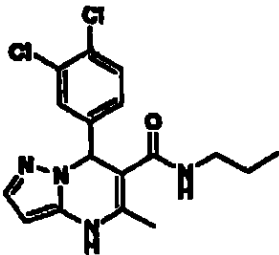
diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con agua (una pequeña cantidad de metanol se agregó para dispersar las emulsiones que se formaron), y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con acetato de etilo/hexanos al 50%, seguida por acetato de etilo al 100%, proporcionó 6.2 g (33% rendimiento del compuesto 1) del compuesto del título. El compuesto del título podrá resolverse en los enantiómeros correspondientes A (Ejemplo 28) y B (Ejemplo 29) por HPLC quiral preparativo (Columna Chiracel OD (50 X 500 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 30%, conteniendo 0.1% de trietilamina a 50 mL/min), detección UV a 254 nm, enantiómero A Rt= 42 min, enantiómero B Rt= 54 min. HPLC analítico (Columna Chiracel OD (4.6 x 250 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 30% contiene 0.1% de trietilamina a 1 mL/min), detección UV a 254 nm, enantiómero A Rt= 11.7 min, enantiómero B Rt= 17.6 min. Los datos dados para el enantiómero A: Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 minutos, Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al

0 1%), 4 mL/min Rt= 3 54 min, (91% puro) MS
(M+H 468) HMR (Sal de HCl de 8a, CDCl₃ 400 MHz),
7 94 (1H, d, J=3 Hz), 7 56 (8H, m), 7 38 (1H, m),
6 05 (1H, d, J= 3Hz), 4 23 (1H, m), 3 57 (7H, m),
5 2 01 (3H, s)

Etapla C Variación 2 Una mezcla del compuesto 5
(6 0g, 15 mmol), 3-aminopirazol 7 (1 24 g, 15 mmol)
10 en n-propanol (50 mL), se sometió a reflujo durante
la noche (19 h) La mezcla se enfrió a temperatura
ambiente, se transfirió a un embudo separador, se
diluyó con acetato de etilo Un intenso por lavar la
solución con cloruro de amonio saturado, resultó en
15 la formación de un precipitado Lo precipitado se
disolvió con agua y metanol La mezcla resultante se
lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de
sodio anhidro y se concentró El residuo resultante
se purificó por cromatografía en gel de sílice La
20 elución con acetato de etilo/hexanos al 70% seguido
por acetato de etilo al 100%, proporcionó 2 7 g (39%
rendimiento) del compuesto del título como un sólido
blanco El compuesto podrá resolverse en los
enantiómeros A y B correspondientes como se describen
25 en la Etapa C variación 1

Ejemplos 19-27

Los compuestos de los Ejemplos 19-27, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, Método 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
10 19		1[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	468
15 20		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	365

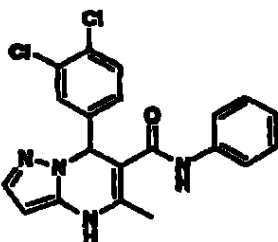
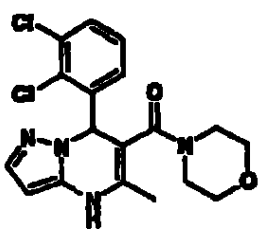
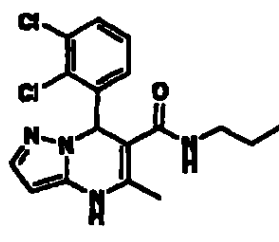
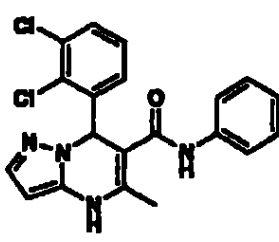
5

10

15

20

25

21		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenil-pirazolo[1,5a]piramidin-6-carboxamida	399
22		4-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina	393
23		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-carboxamida	365
24		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	399

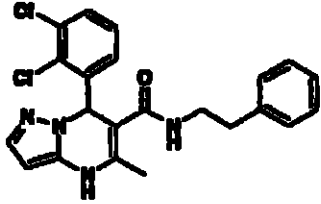
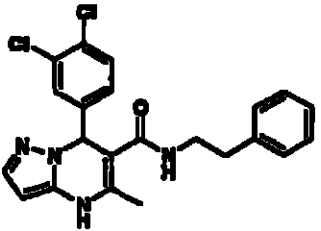
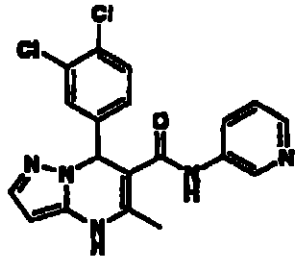
5

10

15

20

25

25		7-(2,3-Dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	427
26		7-(3,4-Dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	427
27		7-(3,4-Dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-3-piridinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	400

Ejemplos 28-82

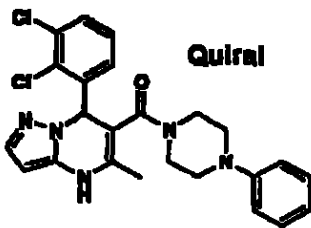
Los compuestos de los Ejemplos 28-82, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, Método 2

La resolución por HPLC del Ejemplo 47, columna Chiracel OD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254λ, proporcionó enantiómeros A (Ejemplo 50) y B (Ejemplo 51) La columna Chiracel OD (4.6 x 250 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254λ, proporcionó enantiómeros A Rt= 9.8 min, > 99% ee >99% ee Enantiómero B Rt = 14.2 min, >99% ee

La resolución por HPLC del Ejemplo 70, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con etanol/hexanos al 15% conteniendo trietilamina al 0.1% 50 mL/min), detección UV a 254λ, proporcionó enantiómeros A (Ejemplo 72) y B (Ejemplo 71) Columna Chiralpak AD (4.6 x 250 mm) eluyendo con etanol/hexanos al 15% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254λ, enantiómero A Rt= 6.9 min, >99% ee Enantiómero B Rt = 13.4 min,

>99% ee

La resolución por HPLC del Ejemplo 80, columna Chiralpak AD (50 x 500 nm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 25% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 ml/min), detección UV a 254λ, proporcionó los enantiómeros A (Ejemplo 81) y B (Ejemplo 82) Columna Chiralpak AD (4.6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254λ, enantiómero A Rt= 5.3 min, >99% ee Enantiómero B Rt= 7.1 min, 99% ee

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
28		Enantiomero A 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	468

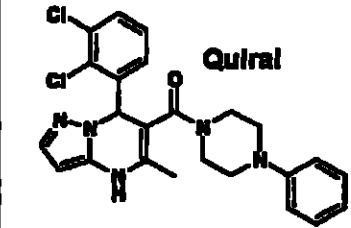
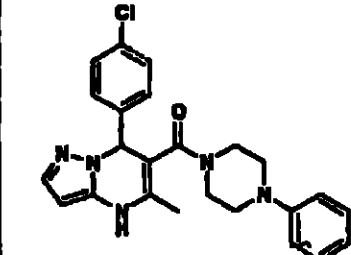
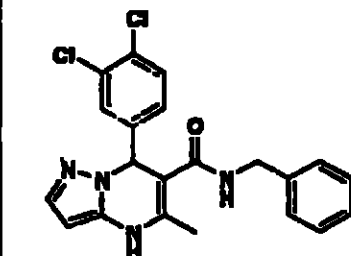
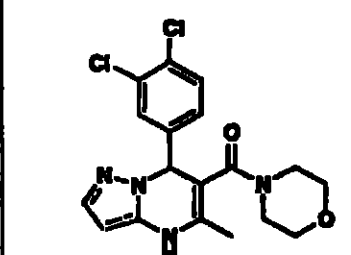
5

10

15

20

25

29		Enantiomero B 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina	468
30		1-[[7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	433
31		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	413
32		4-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina	393

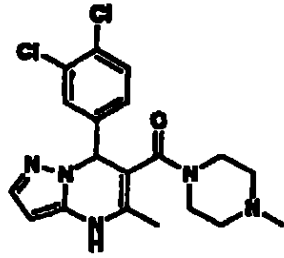
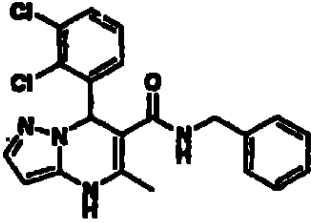
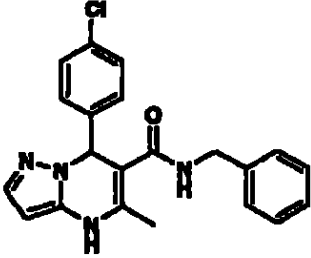
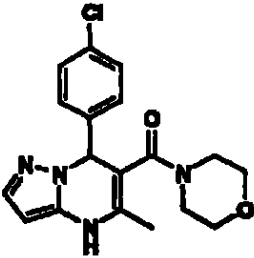
5

10

15

20

25

33		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]-4-metil-piperazina	406
34		7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	413
35		7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	378
36		4-[[7-(4-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]morfolina	358

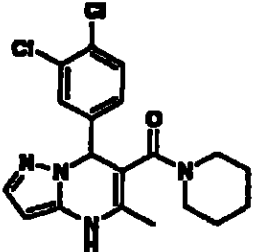
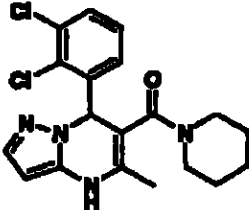
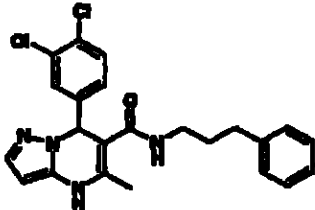
5

10

15

20

25

37		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	391
38		1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	391
39		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441

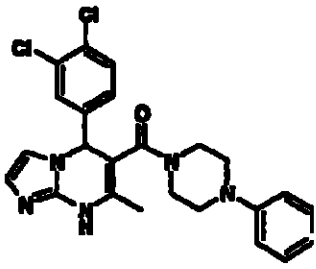
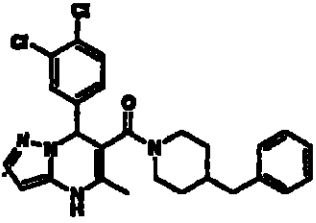
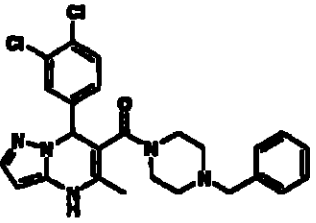
5

10

15

20

25

40		1-[[5-(3,4-Diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazol[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	468
41		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperidina	481
42		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperazina	482

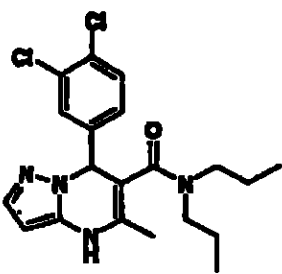
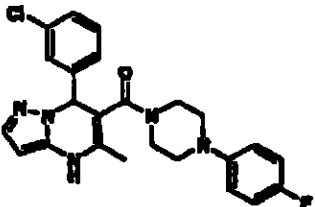
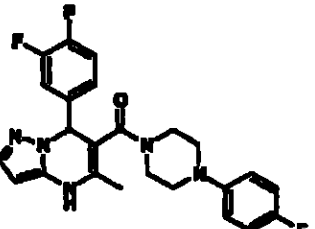
5

10

15

20

25

43		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	407
44		1-[[7-(3-Clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	451
45		1-[[7-(3,4-Difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453

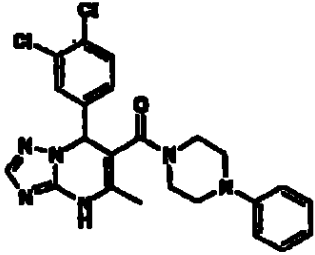
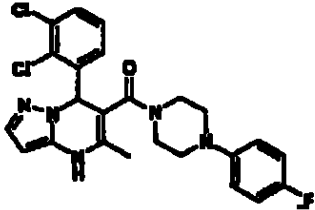
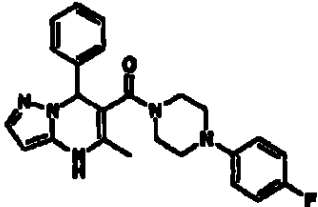
5

10

15

20

25

46		1-[[7-(3,4-Dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	469
47		1-[[7-(2,3-Dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	486
48		1-(4-Fluorofenil)-4-[(4,7-dihidro-5-metil-7-fenil pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) carbonil]-piperazina	417

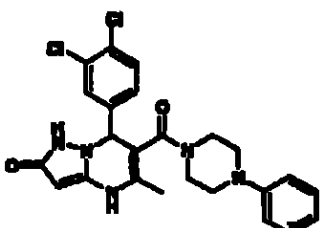
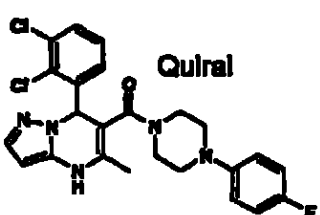
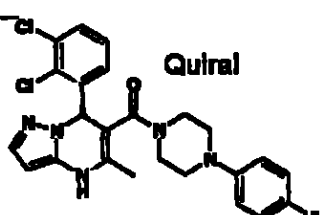
5

10

15

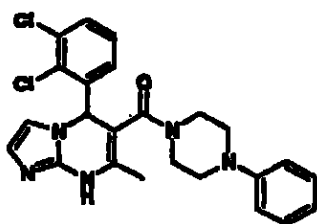
20

25

49		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)- 1,2,4,7-tetrahidro- 5-metil-2- oxopirazolo[1,5-a] pirimidin-6- il]carbonyl]-4- fenilpiperazina	484
50		Enantiomero A 1-[[7- (2,3-Diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonyl]-4-(4- fluorofenil) piperazina	486
51		Enantiomero B 1-[[7- (2,3-Diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonyl]-4-(4-fluoro fenil)piperazina	486

5

52

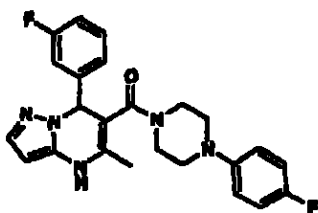


1-[[5-(2,3-
Dichlorofenil)-5,8-
dihidro-7-metil-
imidazo[1,2-a]
pirimidin-6-il]
carbonil]-4-fenil-
piperazina

468

10

53

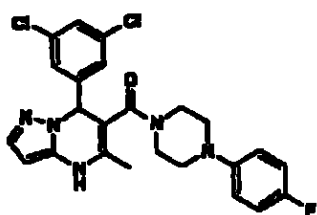


1-(4-Fluorofenil)-4-
[[7-(3-fluorofenil)-
4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]
pirimidin-6-il]
carbonil]-piperazina

435

15

54



1-[[7-(3,5-
Dichlorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil-
pirazolo[1,5-a]
pirimidin-6-il]
carbonil]-4-(4-fluoro
fenil)piperazina

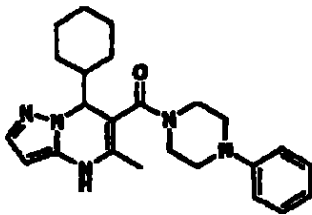
486

20

25

5

55

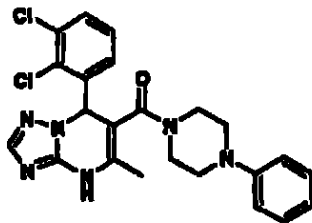


1-[(7-Ciclohexil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-fenilpiperazina

405

10

56

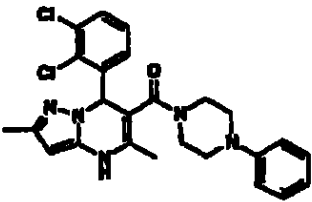


1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-fenilpiperazina

469

15

57

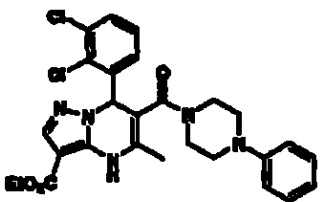
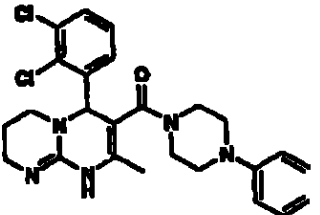
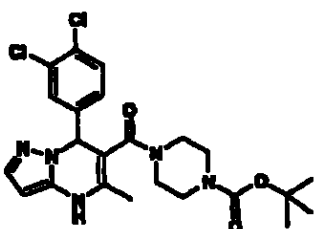


1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina

482

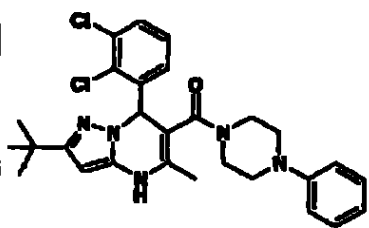
20

25

5	58		Ester etílico del ácido 7-(2,3-Diclorofenil) -4,7-dihidro-5- metil-6-[(4-fenil-1- piperazinil)- carbonil]pirazolo [1,5-a]pirimidin-3- carboxílico	540
10	59		1-[[4-(2,3- Diclorofenil)- 4,6,7,8-tetrahidro- 2-metil-1H- pirimido[1,2-a] pirimidin-3-il] carbonil]-4-fenil- piperazina	484
15				
20	60		Ester 1,1-dimetil etílico del ácido 4- [[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metil-pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-1- piperazincarboxílico	492
25				

5

64

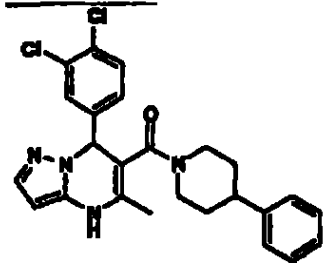


1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-2-(1,1-dimetiletil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina

524

10

65

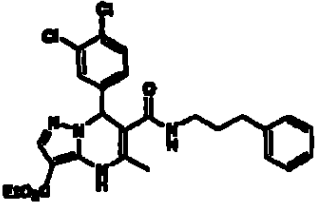


1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperidina

467

15

66



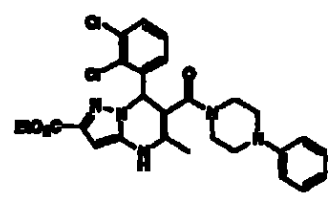
Ester etílico del ácido 7-(3,4-Dicloro fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[3-fenil propil)amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

513

25

5

67

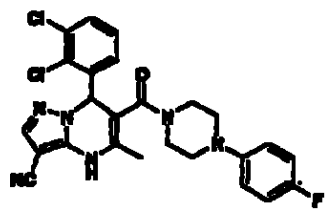


Ester etílico del
ácido 7-(2,3-Dicloro
fenil)-4,7-dihidro-
5-metil-6-[(4-fenil-
1-piperazinil)-
carbónil]-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-2-
carboxílico

540

10

68



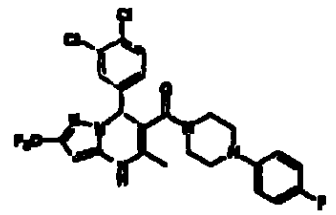
1-[[3-Ciano-7-(2,3-
diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil
pirazolo[1,5-a]
pirimidin-6-il]
carbónil]-4-(4-
fluorofenil)
piperazina

511

15

20

69



1-[[7-(3,4-
Diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)
pirazolo[1,5-a]
pirimidin-6-il]
carbónil]-4-(4-fluoro
fenil)piperazina

554

25

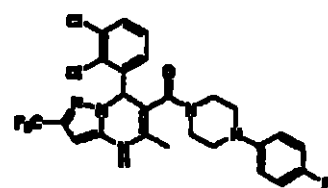
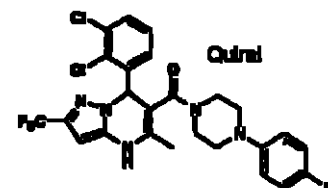
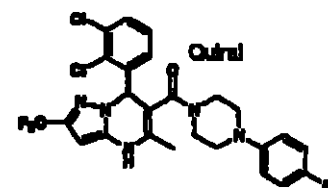
5

10

15

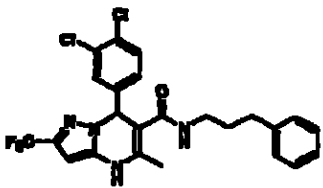
20

25

70		1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554
71		Enantiomero B de 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554
72		Enantiomero B de 1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554

5

73

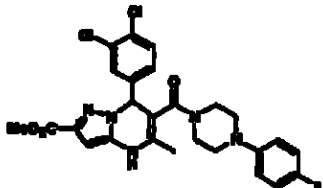


7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida

509

10

74



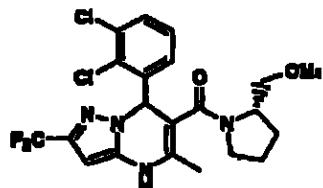
Ester metilico del ácido 7-(3,4-dicloro fenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico

544

15

20

75



(2S)-1-({7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil}-2-(metoximetil)pirrolidina

489

25

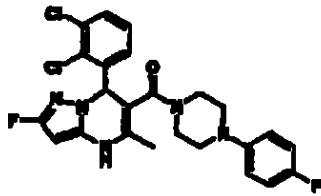
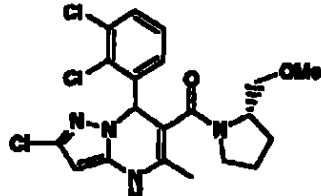
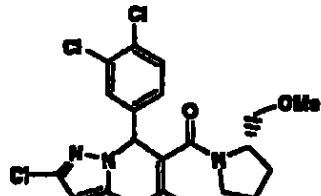
5

10

15

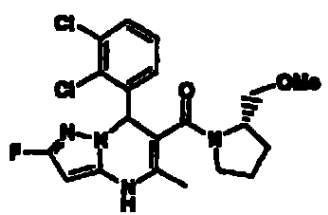
20

25

76		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	504
77		(2S)-1-[[2-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455
78		(2S)-1-[[2-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455

5

79

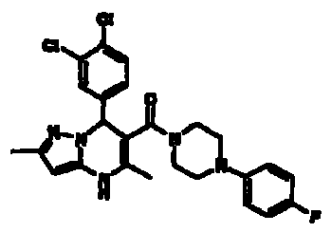


(2S)-1-[[7-(2,3-dichlorofenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina

439

10

80



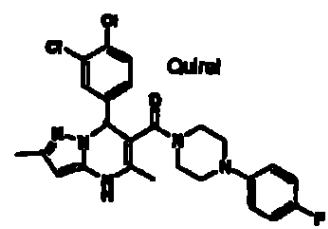
1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

500

15

20

81

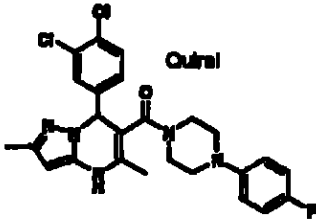


Enantiómero A de 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

500

25

5

82		Enantiómero de 1- [[7-(3,4-dicloro fenil)-4,7-dihidro- 2,5-dimetilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	500
----	---	--	-----

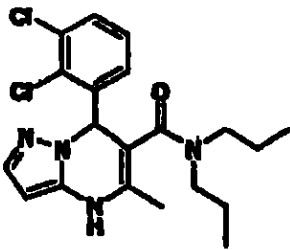
10

Ejemplo 83

15

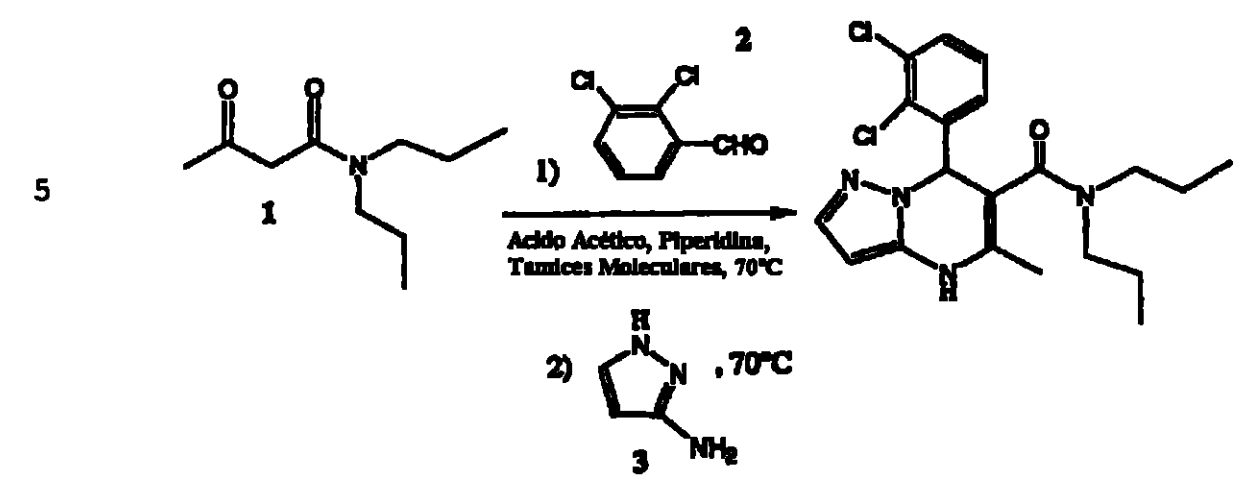
7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-
dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida

20



25

Método



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 18, Método 2 Etapa A1, a partir de t-butoxiacetoacetato y dipropilamina

Compuesto del Titulo Una mezcla del compuesto 1 (0 2 g, 1 1 mmol), 2,3-diclorobenzaldehído 2 (0 23 g, 1 3 mmol), piperidina (0 015 ml, 0 27 mmol), ácido acético (0 027 mL, 0 27 mmol) y Tamices Moleculares 4A (punta de espátula) en dimetilformamida (1 mL) se agitó a 70°C durante la noche La mezcla se enfrió a temperatura ambiente Se agregaron 3-aminopirazol 3 (0 13 g, 1 6 mmol) y acetato de sodio (0 28 g, 3 5

mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 70°C
La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua
y acetato de etilo, se lavó con agua (una pequeña
5 cantidad de metanol se agregó para dispersar las
emulsiones que se formaron), se secó sobre sulfato de
sodio anhidro y se concentró El residuo resultante
se purificó por cromatografía en gel de sílice
(acetato de etilo/hexanos al 50% seguido por acetato
10 de etilo al 100%) para proporcionar 0.10 g (23%
rendimiento del compuesto 1) del compuesto del
título Columna Balística LC/MS de Fase Inversa YMC
S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección UV a 220λ, gradiente 4
minutos, Solvente B/A 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al
15 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con
TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt= 2.94 min, (96% puro) MS
(M+H 407)

20

Ejemplos 84-169

Los compuestos de los Ejemplos 84-169,
mostrados en la tabla proporcionada abajo, se
prepararon de una manera similar a aquella descrita
en el Ejemplo 83

25

La resolución por HPLC del Ejemplo 84,

columna Chiralpak AS (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254λ, proporcionó enantiómeros A (Ejemplo 166) y B (Ejemplo 167) Columna Chiralpak AS (4.6 x 250 mm) eluyendo con isopropanol/hexanos al 40% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254λ, enantiómero B Rt= 5.53 min, >99% ee Enantiómero B Rt= 12.0 min, 98% ee

Resolución por HPLC del Ejemplo 165, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), eluyendo con isopropanol/hexanos al 20% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254λ proporcionó enantiómeros A (Ejemplo 169) y B (Ejemplo 168) Columna Chiralpak AD (4.6 X 250 mm) eluyendo con isopropanol/hexanos al 20% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254λ, enantiómero A Rt= 8.3 min, >99% ee Enantiómero B Rt= 12.8 min, 98% ee

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
5 84		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486
10 85		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453
20 86		Ester metilico del ácido 4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzoico	475

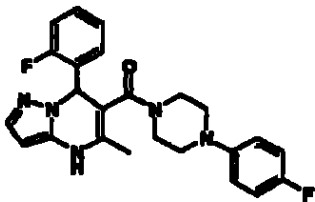
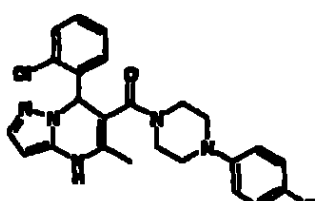
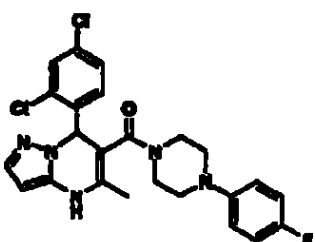
5

10

15

20

25

87		1-(4-fluorofenil)-4- [[7-(2-fluorofenil)- 4,7-dihidro-5- metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-piperazina	435
88		1-[[7-(2-cloro fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	451
89		1-[[7-(2,4-dicloro fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	486

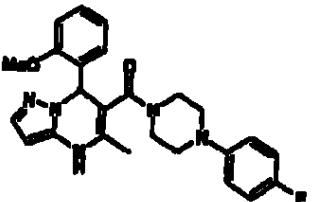
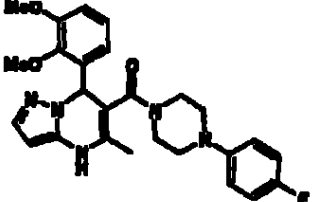
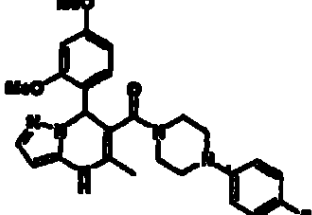
5

10

15

20

25

90		1-[[4,7-dihidro-7-(2-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	447
91		1-[[7-(2,3-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	477
92		1-[[7-(2,4-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	477

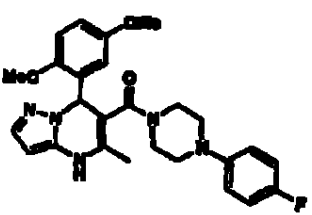
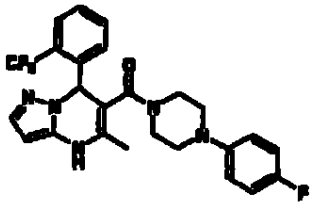
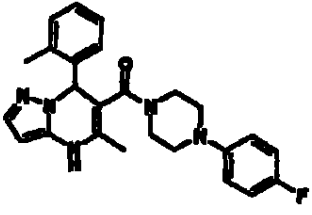
5

10

15

20

25

93		1-[[7-(2,5-dimethoxy fenil)-4,7-dihidro- 5-metil-pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	477
94		1-[[4,7-dihidro-5- metil-7-[2-(tri fluorometil)fenil] pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	485
95		1-[[4,7-dihidro-5- metil-7-(2-metil fenil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	431

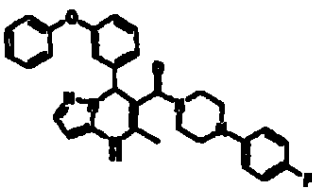
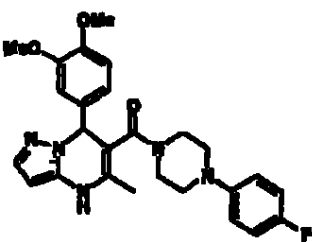
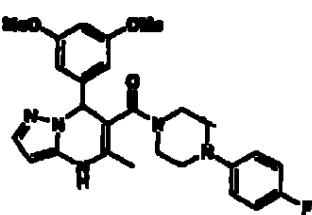
5

10

15

20

25

96		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-fenoxi fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	509
97		1-[[7-(3,4-dimetoxi fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	477
98		1-[[7-(3,5-dimetoxi fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	477

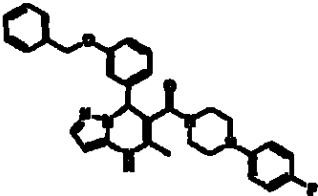
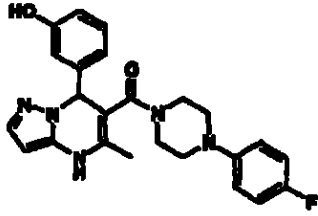
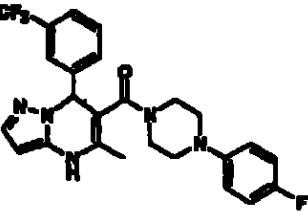
5

10

15

20

25

99		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-(fenilmetoksi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	523
100		1-[[4,7-dihidro-7-(3-hidroxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	433
101		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	485

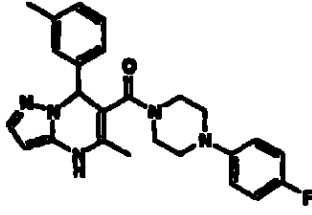
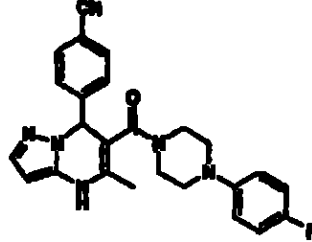
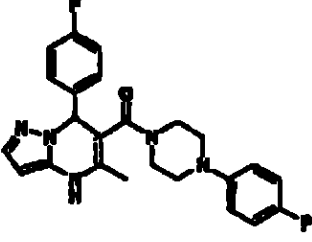
5

10

15

20

25

102		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metil fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	431
103		1-[[7-(4-ciano fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	442
104		1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(4-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metil pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]piperazina	435

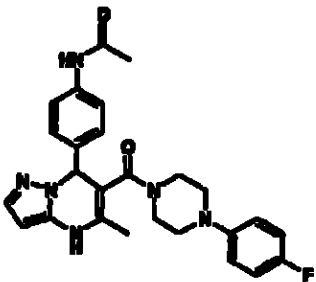
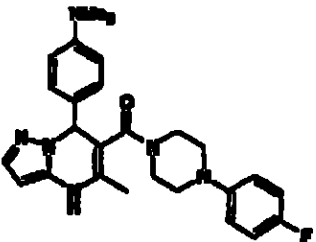
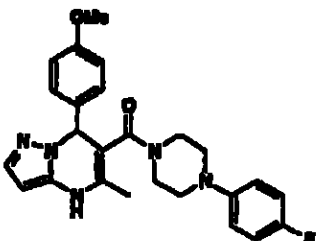
5

10

15

20

25

105		N-[4-[6-[[4-(4-(fluorophenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-4,7-dihydro-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]phenyl]acetamida	474
106		1-[[7-[4-(dimetil amino) fenil]-4,7-dihidro-5-metil pirazolo [1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	460
107		1-[[4,7-dihidro-7-(4-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	447

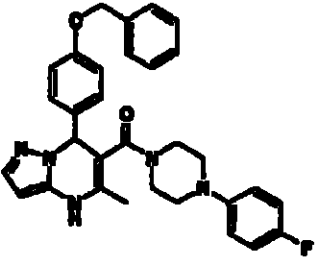
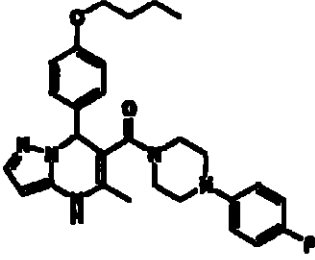
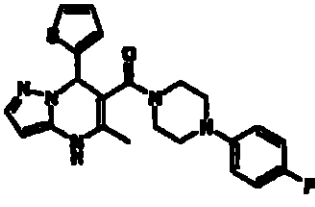
5

10

15

20

25

108		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	523
109		1-[[7-(4-butoxi fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	489
110		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	423

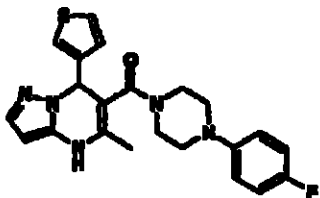
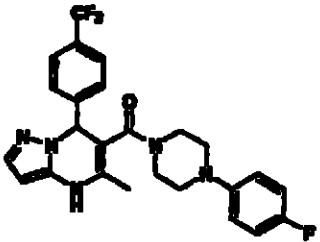
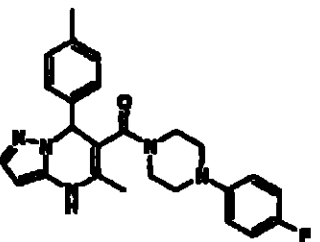
5

10

15

20

25

111		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	423
112		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	485
113		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	431

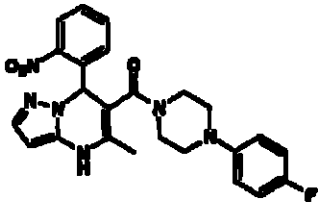
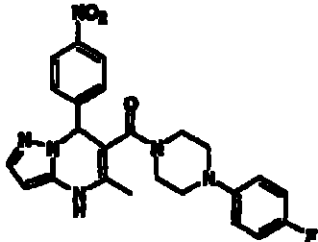
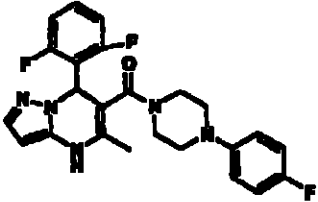
5

10

15

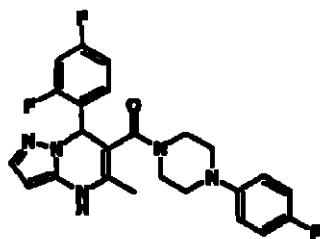
20

25

114		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	462
115		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	462
116		1-[[7-(2,6-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	453

5

117

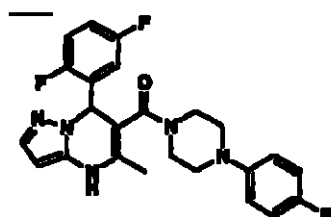


1-[[7-(2,4-difluorophenyl)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

453

10

118



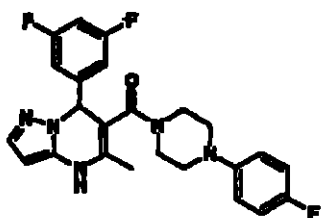
1-[[7-(2,5-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

453

15

20

119



1-[[7-(3,5-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

453

25

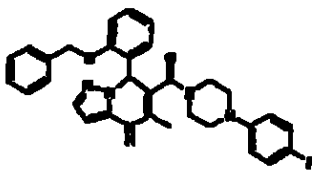
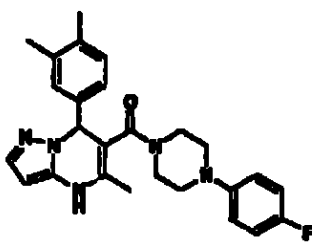
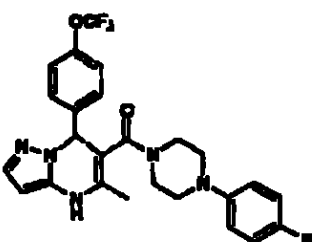
5

10

15

20

25

120		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[2-(fenilmetoksi)fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	523
121		1-[[7-(3,4-dimetil-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	445
122		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometoksi)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	501

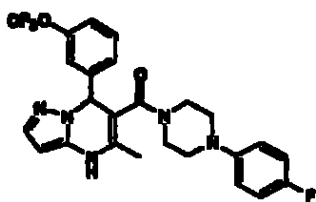
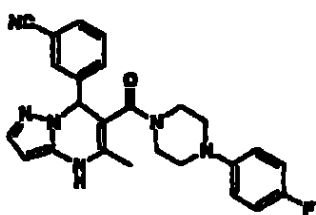
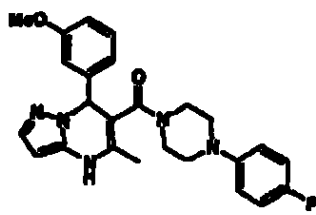
5

10

15

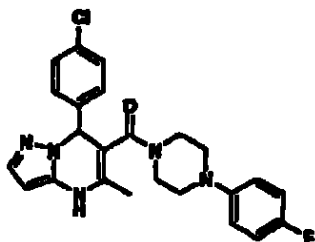
20

25

123		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-(trifluorometoxi)-fenil)]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	501
124		1-[[7-(3-ciano-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	442
125		1-[[4,7-dihidro-7-(3-metoxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	447

5

126

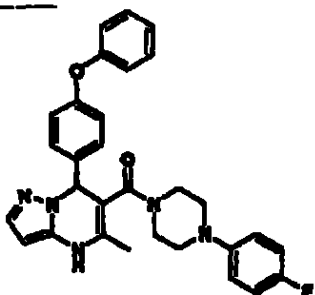


1-[[7-(4-cloro-
fenil)-4,7-dihidro-
5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)pipera-
zina

451

10

127



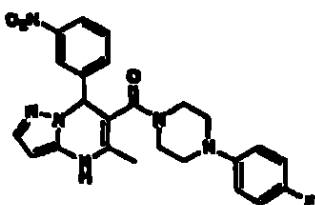
1-[[4,7-dihidro-5-
metil-7-(4-
fenoxifenil)pira-
zolo[1,5-a]pirimi-
din-6-il]carbonil]-
4-(4-fluoro-
fenil)piperazina

509

15

20

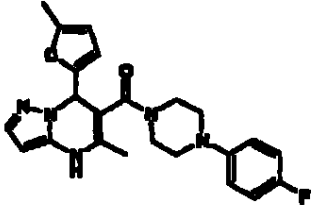
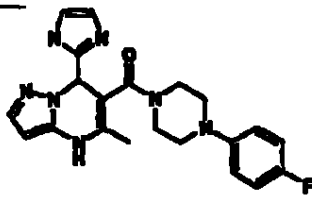
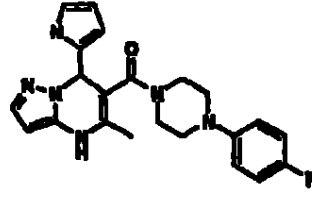
128



1-[[4,7-dihidro-5-
metil-7-(3-nitro-
fenil)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)pipera-
zina

462

25

129		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-furam1)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pipera-zina	421
130		1-[[4,7-dihidro-7-(1H-imidazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pipera-zina	407
131		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1H-pirrol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)pipera-zina	406

5

10

15

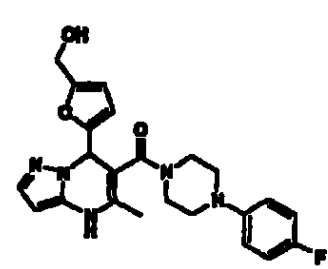
20

25

132		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	418
133		1-[[7-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	481
134		1-[[4,7-dihidro-7-(4-metoxi-1,3-benzodioxol-6-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]-4-(4-fluorofenil)piperazina	491

5

135

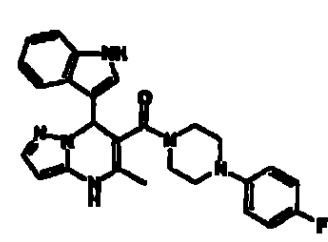


1-[[4,7-dihidro-7-[5-(hidroximetil)-2-furanil]-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

437

10

136

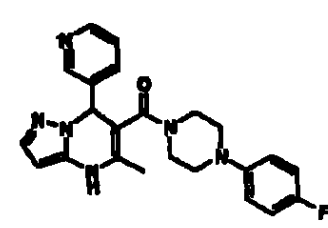


1-[[4,7-dihidro-7-(1H-indol-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

456

15

137

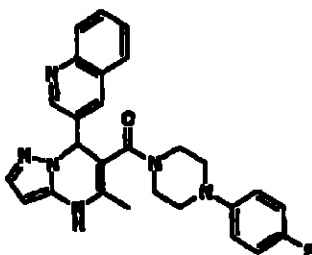
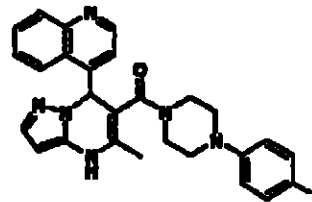
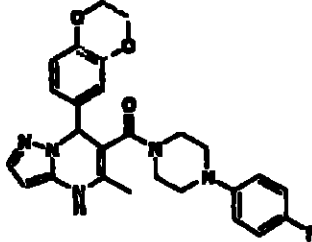


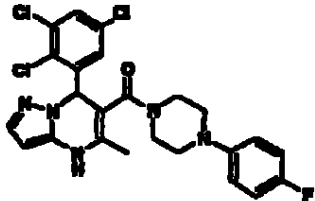
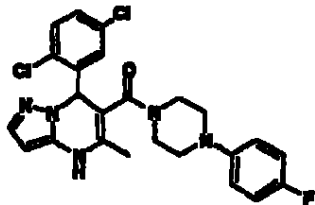
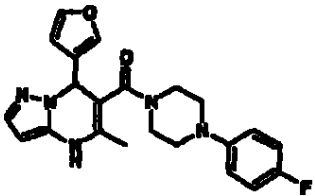
1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

418

20

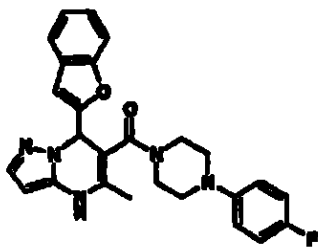
25

5	138		1-[(4,7-dihidro-5-metil-7-(3-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	468
10	139		1-[(4,7-dihidro-5-metil-7-(4-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	468
20	140		1-[[7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxol-6-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	475
25				

5	141		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2,3,5-triclorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	520
10	142		1-[[7-(2,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486
15				
20	143		1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(3-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina	407
25				

5

144

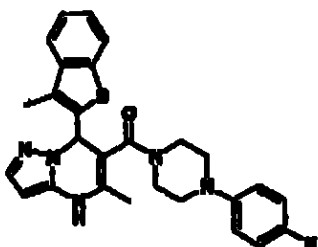


1-[[7-(2-benzo-
furanil)-4,7-
dihidro-5-metilpira-
zolo[1,5-a]piri-
midin-6-il]carbo-
nil]-4-(fluoro-
fenil)piperazina

457

10

145



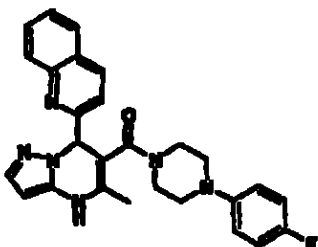
1-[[4,7-dihidro-5-
metil-7-(3-metil-
benzo[b]tiofen-2-
il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)pipera-
zina

487

15

20

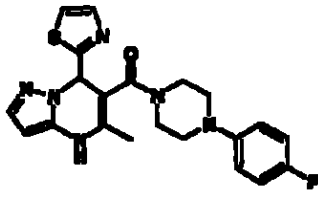
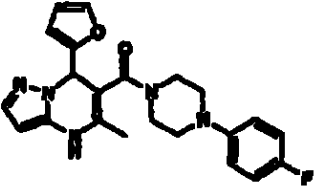
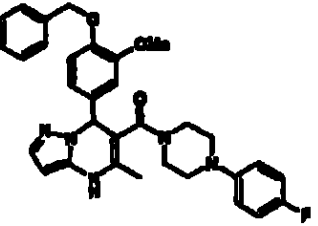
146



1-[[4,7-dihidro-5-
metil-7-(2-
quinolinil)pirazolo
[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)pipera-
zina

468

25

5	147		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-tiazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	424
10	148		1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(2-furanil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina	407
15				
20	149		1-[[4,7-dihidro-7-(3-metoksi-4-(fenilmetoksi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	553
25				

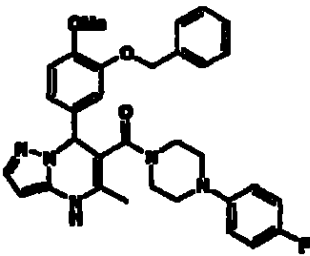
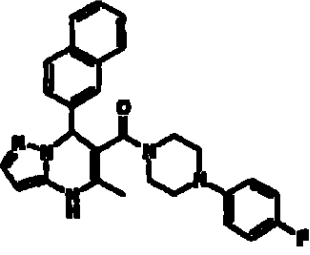
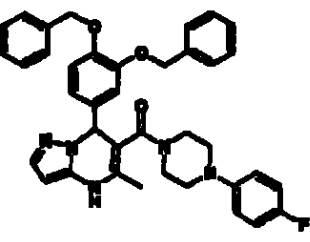
5

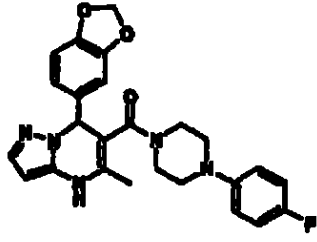
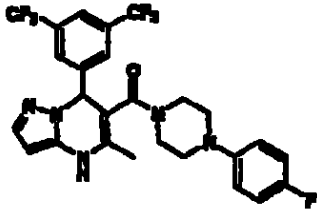
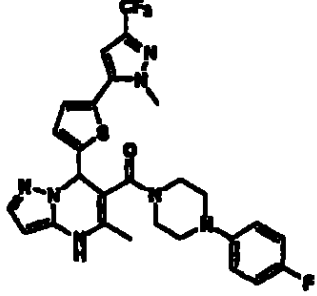
10

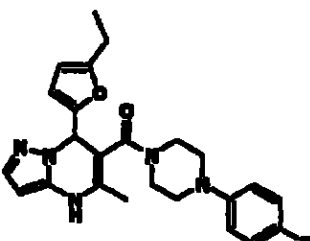
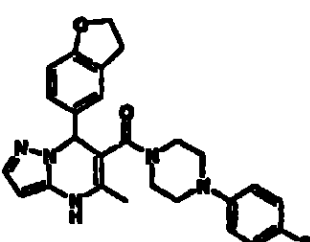
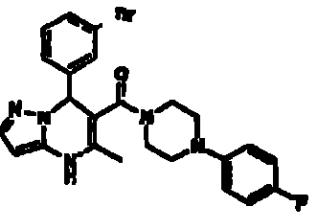
15

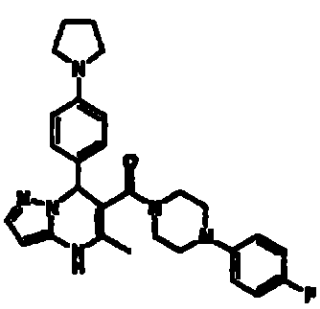
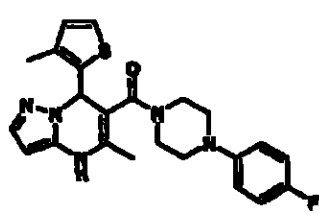
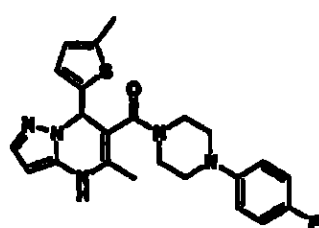
20

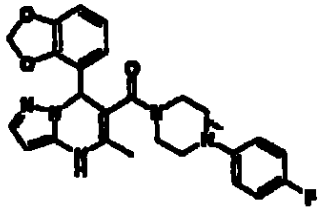
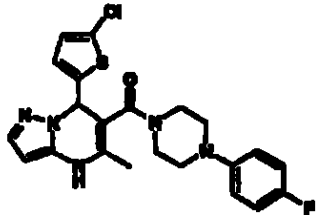
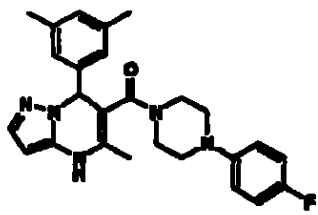
25

150		1-[[4,7-dihidro-7- [4-metoksi-3- (fenilmetoksi)fenil]- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]karbonil]-4-(4- fluorofenil)pipera- zina	553
151		1-[[4,7-dihidro-5- metil-7-(2- naftalenil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]karbonil]-4-(4- fluorofenil)pipera- zina	467
152		1-[[7-[3,4-bis- (fenilmetoksi)fenil]- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]karbonil]-4-(4- fluorofenil)pipera- zina	629

5	153		1-[[7-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	461
10	154		1-[[7-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	553
15				
20	155		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	571
25				

5	156		1-[[7-(5-etil-2-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	435
10	157		1-[[7-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	459
15				
20	158		1-[[7-(3-bromofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	496
25				

159		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	486
160		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]1-(4-fluorofenil)piperazina	437
161		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fluorofenil)piperazina	437

162		1-[[7-(1,3-benzodioxol-4-yl)-4,7-dihydro-5-methyl-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)piperazine	461
163		1-[[7-(5-chloro-2-furyl)-4,7-dihydro-5-methyl-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)piperazine	457
164		1-[[7-(3,5-dimethylphenyl)-4,7-dihydro-5-methyl-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)piperazine	445

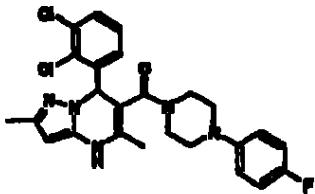
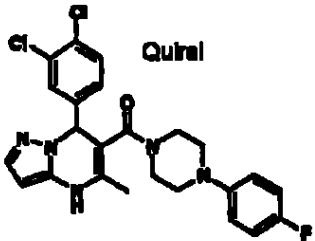
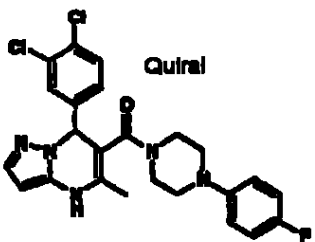
5

10

15

20

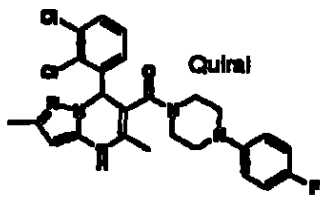
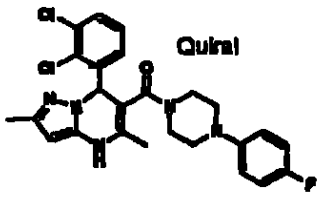
25

165		1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	500
166		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	486
167		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	486

5

10

15

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

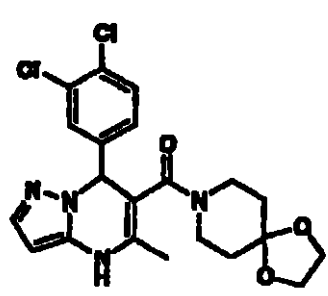
Ejemplo 170

20

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

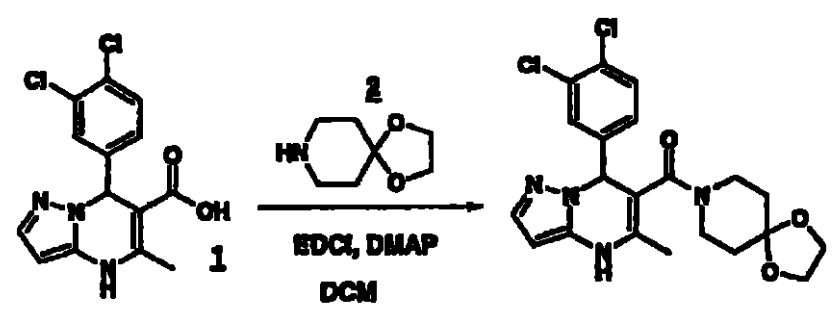
25

5



Método

10



15

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 16

20 Compuesto del Titulo Se agregó el compuesto 2 (0.68 g, 0.47 mmol) a una suspensión del compuesto 1 (0.10 g, 0.32 mmol), EDCI (0.09 g, 0.47 mmol), DMAP (0.004 g, 0.03 mmol) en diclorometano (1 mL). Cuando el LC/MS indicó que la reacción se completó la mezcla se cargó
25 directamente en un CARTUCHO CLEAN-UP Worldwide

Monitoring (gel de sílice, CUSIL12M6) el cual ha sido equilibrado con hexano al 100% Elución con hexanos al 100% (40 mL), seguido por acetato de etilo/hexanos al 50% (40 mL) y acetato de etilo al 100% (70 mL)

5 Las fracciones más puras (análisis TLC) se combinaron para dar 0.043 g (rendimiento al 30%) del compuesto del título como un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A

10 (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.12 min, (97% puro) MS (M+H) 449

HMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 100°C) 9.02 (1H, bs), 7.49 (1H, d, J = 8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8 Hz), 6.08 (1H, s),

15 5.55 (1H, d, J = 2 Hz), 3.84 (4H, m), 3.55 (2H, m), 3.20 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.37 (2H, m), 1.26 (2H, m)

20 Ejemplos 171-377

Los compuestos de los Ejemplos 171-377, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita

25 en el Ejemplo 170

La resolución HPLC del Ejemplo 194, columna AD Chiralpak (50 x 500 mm), elución con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254 λ ,
5 proporciona enantiómeros A (Ejemplo 250) y B (Ejemplo 251) Columna AD Chiralpak (4.6 x 250 mm) elución con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254 λ , enantiómero A Rt = 5.32 min, 99% ee Enantiómero B Rt = 8.59 min,
10 98% ee

La resolución HPLC del Ejemplo 221, columna AS Chiralpak (50 x 500 mm), elución con isopropanol/hexanos al 50% conteniendo trietilamina al 0.1% a 42 mL/min), detección UV a 254 λ
15 proporcionando enantiómeros A (Ejemplo 328) y B (Ejemplo 329) Columna AS Chiralpak (4.6 x 250 mm), elución con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo amina de trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254 λ , enantiómero A Rt = 5.12 min, >99% ee
20 Enantiómero B Rt = 8.70 min, > 99% ee

La resolución HPLC del Ejemplo 288, columna AD Chiralpak (50 x 500 mm), elución con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254 λ
25 proporcionando enantiómeros A (Ejemplo 376) y B

(Ejemplo 377) Columna AD Chiralpak (4.6 x 250 mm),
elución con isopropanol/hexanos al 30% conteniendo
triethylamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254
λ, enantiómero A Rt = 3.8 min, > 99% ee Enantiómero
5 B Rt = 5.6 min, > 99% ee

La resolución HPLC del Ejemplo 333, columna
AD Chiralpak (50 x 500 mm), elución con
isopropanol/hexanos al 40% conteniendo triethylamina
al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254 λ,
10 proporcionando enantiómeros A (Ejemplo 364) y B
(Ejemplo 365) Columna AD Chiralpak (4.6 x 250 mm),
elución con isopropanol/hexanos al 40%, conteniendo
triethylamina al 40% a 1 mL/min), detección UV a 254
λ, enantiómero A Rt = 4.92 min, > 99% ee Enantiómero
15 B Rt = 8.0 min, > 97% ee

El compuesto del Ejemplo 360 se separó en
diastereoisómeros puros por cromatografía en columna
(gel de sílice eluido con acetato de etilo al 75%,
hexanos) El isómero que eluye más rápido es el
20 diastereómero 1, el isómero que eluye más lento es el
diastereómero 2 Cuando se separa por TLC (acetona al
20%, diclorometano), el diastereómero 1 tiene un R_f
de 0.26 y el diastereómero 2 tiene un R_f de 0.17 El
diastereómero 2 fue además, separado en la forma
25 quiral pura vía el HPLC preparativo (columna

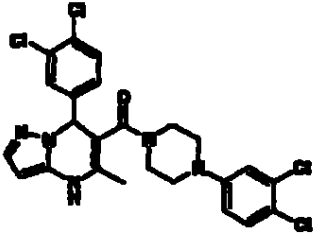
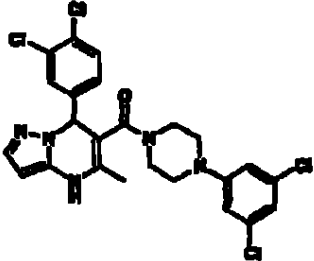
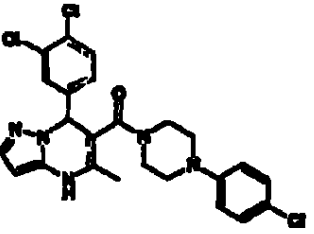
5

10

15

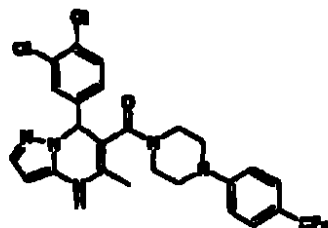
20

25

177		1-(3,4-Dicloro- fenil)-4-([7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]pipera- zina	537
178		1-(3,5-Dicloro- fenil)-4-([7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]pipera- zina	537
179		1-(4-Clorofenil)-4- [[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]pipera- zina	502

5

183

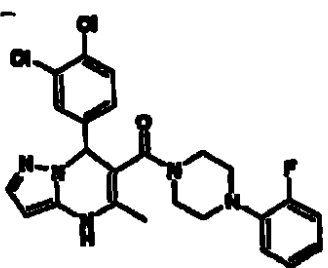


1-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-
5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]car-bonil]-4-[4-
(trifluorometil)-
fenil]piperazina

536

10

184

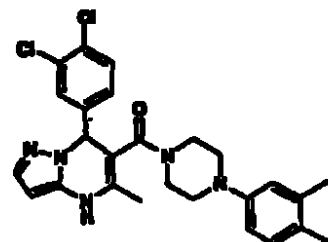


1-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-
5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(2-
fluorofenil)pipera-
zina

486

15

185



1-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-
5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(3,4-
dimetilfenil)pipera-
zina

496

20

25

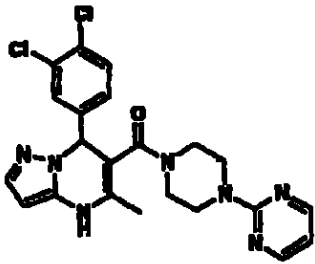
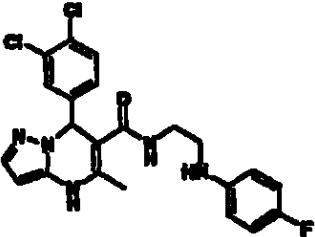
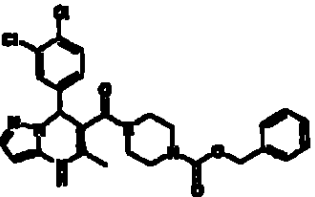
5

10

15

20

25

186		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-pirimidin-piperazina	470
187		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(4-fluorofenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	460
188		Ester fenilmetílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonyl]-1-perazincarboxílico	526

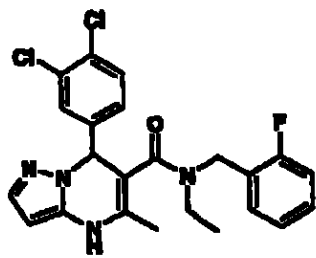
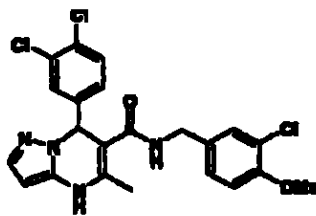
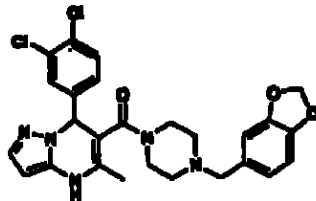
5

10

15

20

25

189		7-(3,4-diclorofenil)N-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]}-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	459
190		N-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]}-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	477
191		1-(1,3-benzodioxol-5-ylmetil)-4-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]piperazina	526

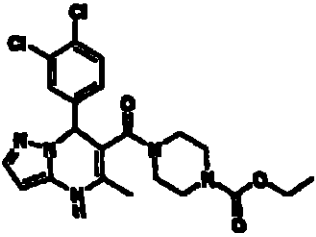
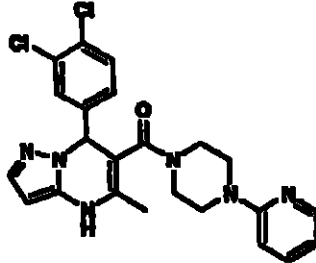
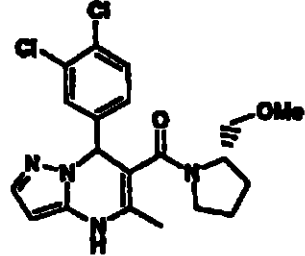
5

10

15

20

25

192		Ester etílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico	464
193		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-piridinil)piperazina	469
194		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421

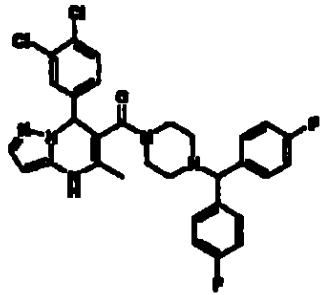
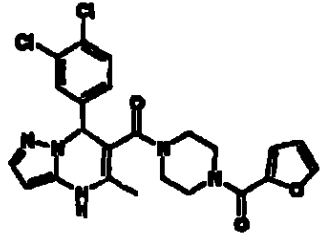
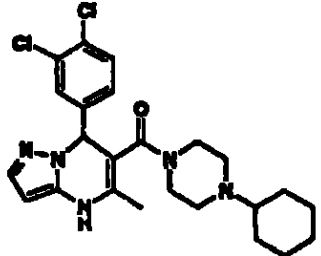
5

10

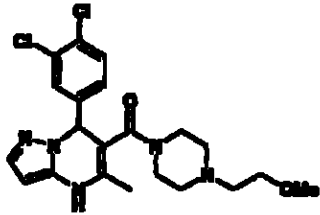
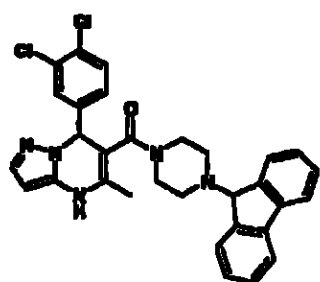
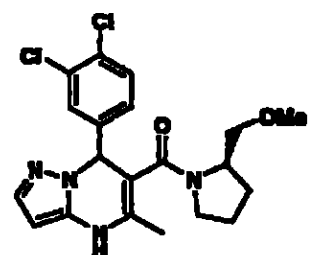
15

20

25

195		1-[bis(4-fluoro- fenil)-metil]-4-[[7- (3,4-diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]piperazina	594
196		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(2- furanil- carbonil)piperazina	486
197		1-ciclohexil-4-[[7- (3,4-diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]piperazina	474

5
10
15
20
25

198		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(2-metoxietil)piperazina	450
199		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(9H-fluoren-9-yl)piperazina	556
200		2(R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421

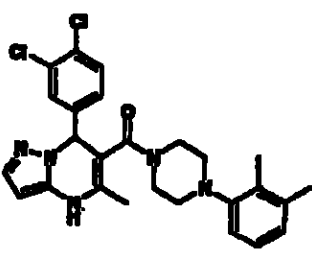
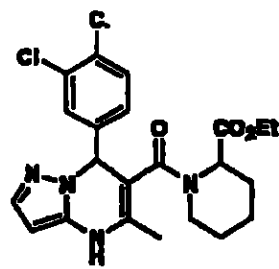
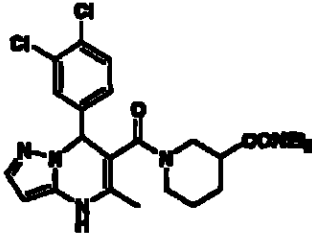
5

10

15

20

25

201		1-[[7(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(2,3- dimetilfenil) piperazina	496
202		Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-2-pipe- ridin-carboxílico	463
203		1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-N,N- dietil-3- piperidincarboxamida	490

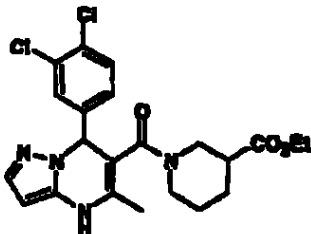
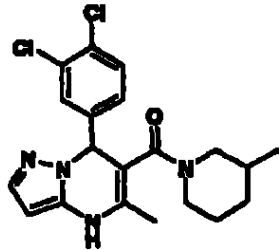
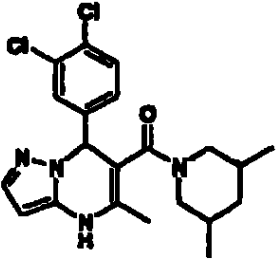
5

10

15

20

25

204		Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-piperidin-carboxílico	463
205		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-metil-piperidina	405
206		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,5-dimetil-piperidina	419

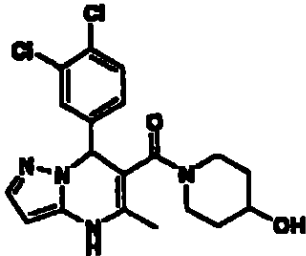
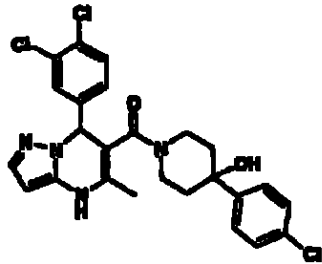
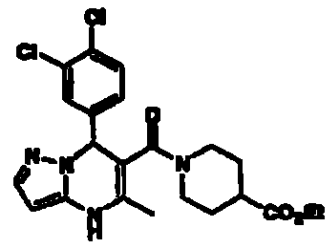
5

10

15

20

25

207		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxi-piperidina	407
208		4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxipiperidina	517
209		Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-piperidin-carboxílico	463

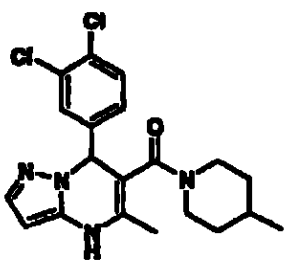
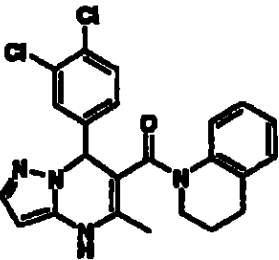
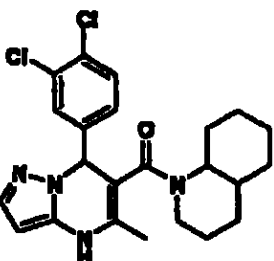
5

10

15

20

25

210		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-metilpiperidina	405
211		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	439
212		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-decahidroquinolina	445

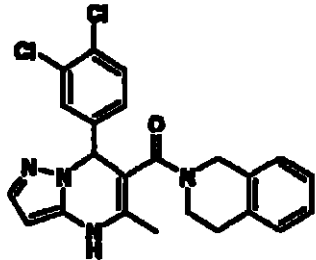
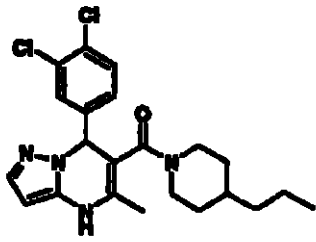
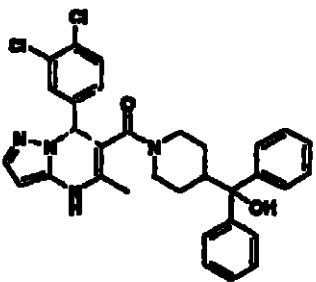
5

10

15

20

25

213		2-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina	439
214		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-propilpiperidina	433
215		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(hidroxidifenil-metil)piperidina	573



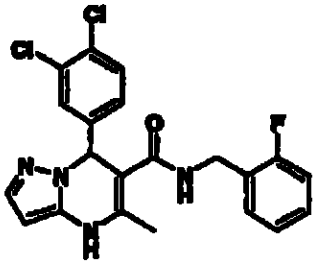
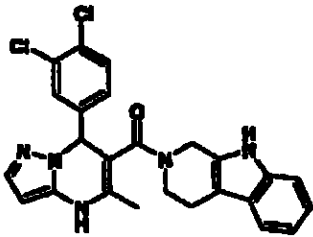
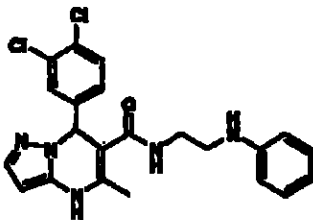
5

10

15

20

25

216		7-(3,4-dichlorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	431
217		2-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	478
218		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(fenilamino)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	442

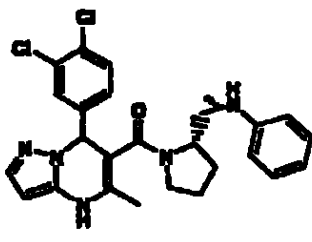
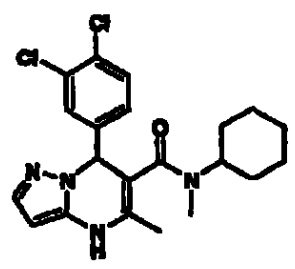
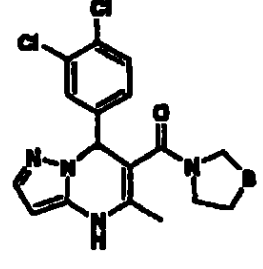
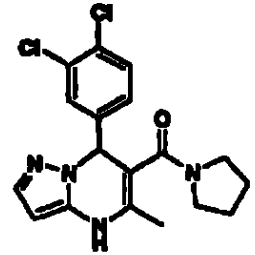
5

10

15

20

25

219		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-[(fenilamino)metil]pirrolidina	482
220		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
221		3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]tiazolo	395
222		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-pirrolidina	377

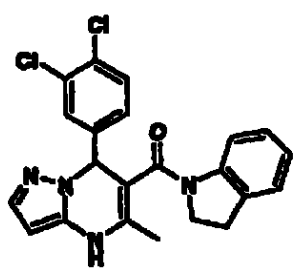
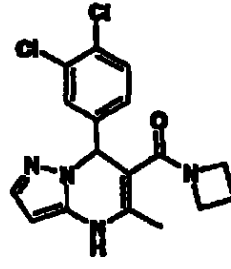
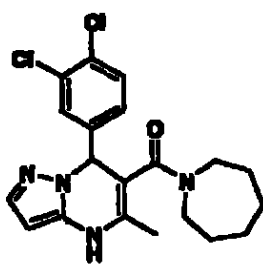
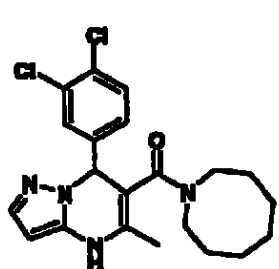
5

10

15

20

25

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

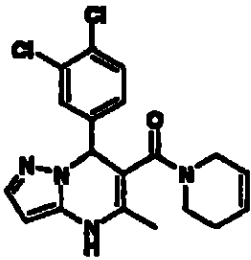
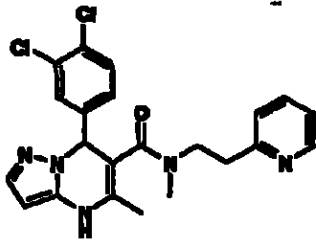
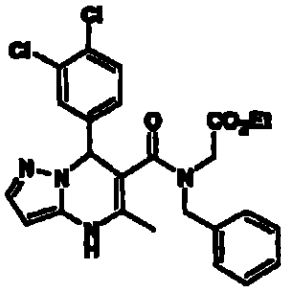
5

10

15

20

25

227		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]- 1,2,3,6- tetrahidropiridina	389
228		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- N,5-dimetil-N-[2-(2- piridinil)- etil]pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	442
229		Ester etílico de N- [[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-N- (fenilmetil)glicina	499

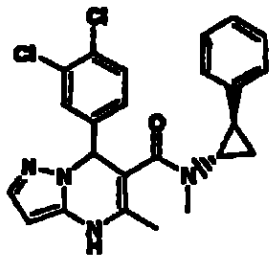
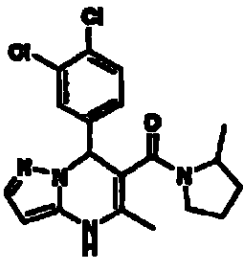
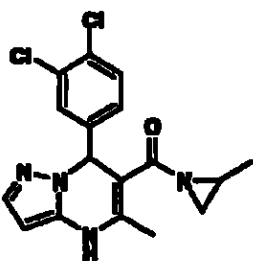
5

10

15

20

25

230		Trans-7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	439
231		1-[[7(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilpirrolidina	391
232		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilaziridina	363

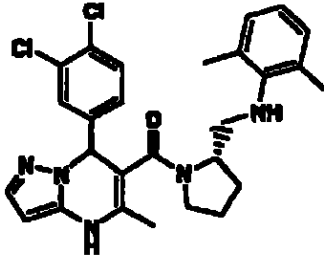
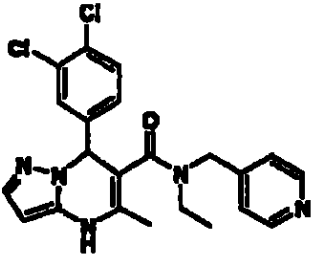
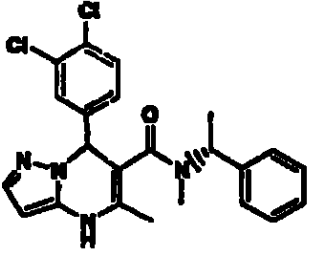
5

10

15

20

25

233		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[[[(2,6-dimetil fenil)amino]metil]pirrolidina	510
234		7-(3,4-dicloro fenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(4-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	442
235		7-(3,4-dicloro fenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	441

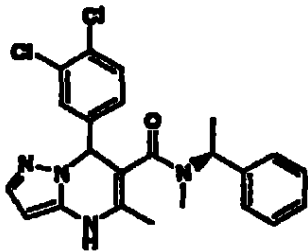
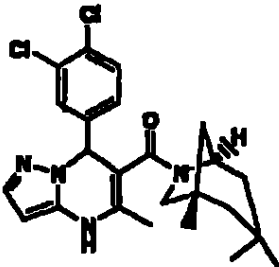
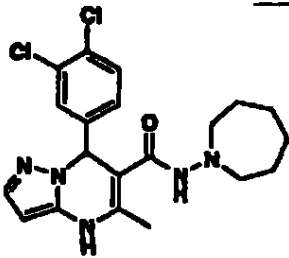
5

10

15

20

25

236		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- N,5-dimetil-N-[(1S)- 1-feniletil]pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- carboxamida	441
237		6-[[7-(3,4-dicloro fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-1,3,3- trimetil-6- azabíciclo[3 2 1] octano	459
238		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-(hexahidro- 1H-azepin-1-il)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	420

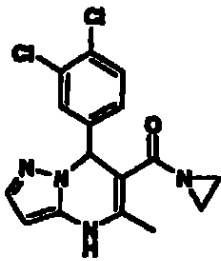
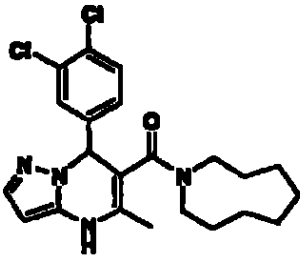
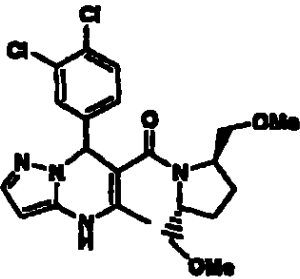
5

10

15

20

25

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

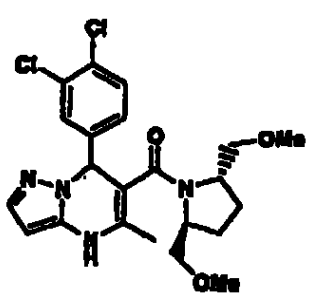
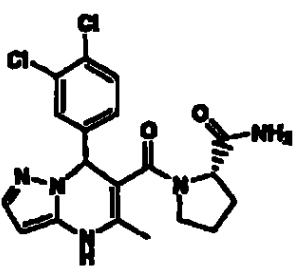
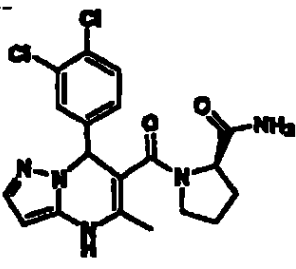
5

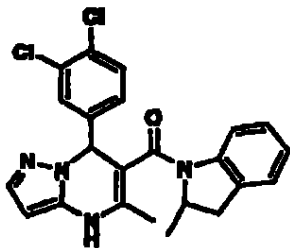
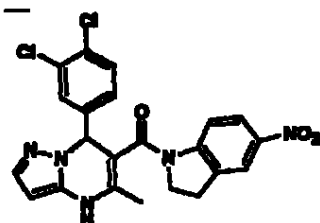
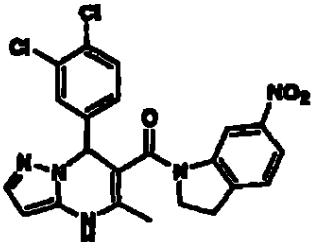
10

15

20

25

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

5	245		1-[[7-(3,4-dichlorophenyl)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-2-metil-1H-indol	439
10	246		1-[[7-(3,4-dichlorophenyl)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-5-nitro-1H-indol	470
15	247		1-[[7-(3,4-dichlorophenyl)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2,3-dihidro-6-nitro-1H-indol	470

25

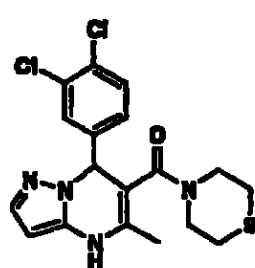
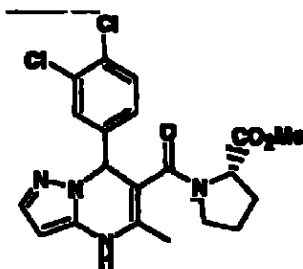
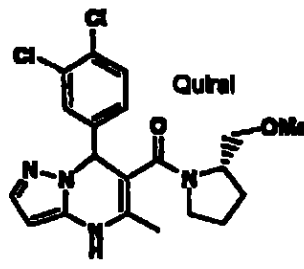
5

10

15

20

25

248		4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-tiomorfolina	409
249		Ester metílico de 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-L-prolina	435
250		Enantiómero A de (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421

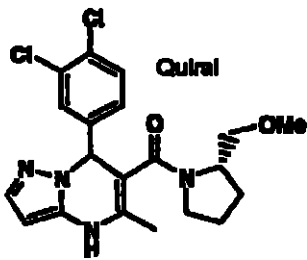
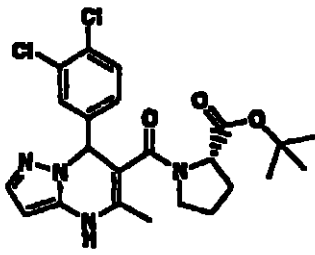
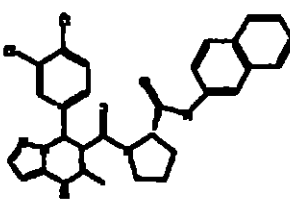
5

10

15

20

25

251		Enantiómero B de (2S)-1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-2-(metoxi- metil)pirrolidinina	421
252		Ester 1,1- dimetiletilico de 1- [[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-L- prolina	477
253		1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-N-(2- naftalenil)-L- prolinamida	560

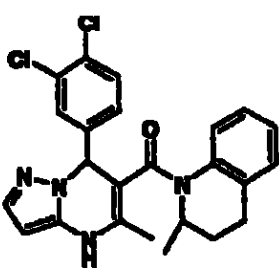
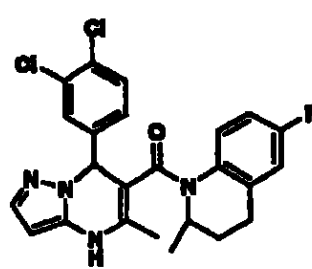
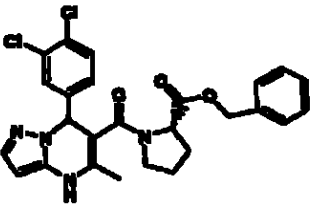
5

10

15

20

25

254		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina	453
255		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metilquinolina	471
256		Ester fenilmetílico de 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-L-prolina	511

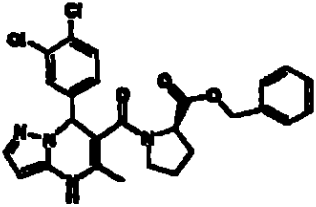
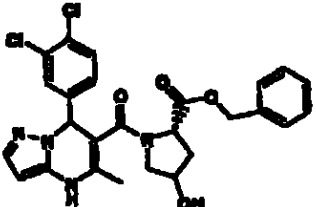
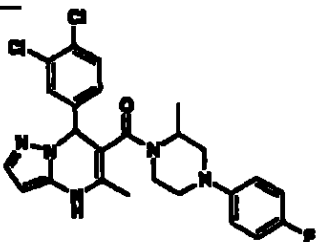
5

10

15

20

25

257		Ester fenilmetílico 1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-D-prolina	511
258		Ester fenilmetílico de 1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4- hidroxi-L-prolina	527
259		1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil)-2- metilpiperazina	500

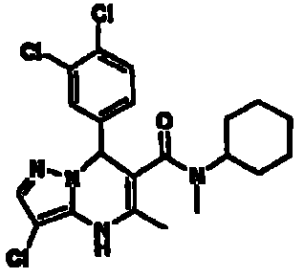
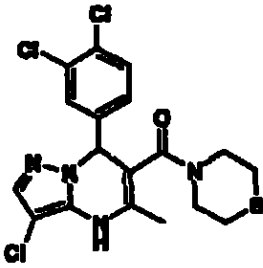
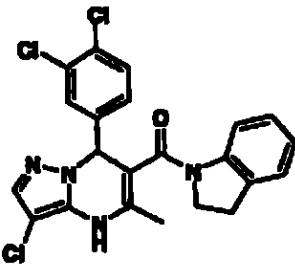
5

10

15

20

25

260		3-cloro-N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	453
261		4-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina	443
262		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	459

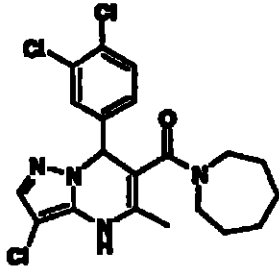
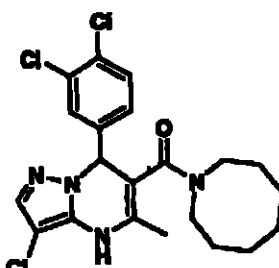
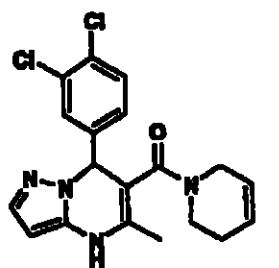
5

10

15

20

25

263		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	439
264		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	453
265		1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	423

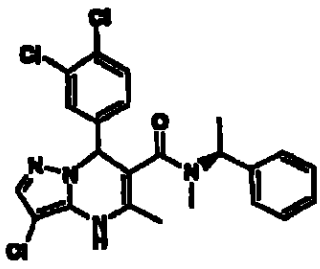
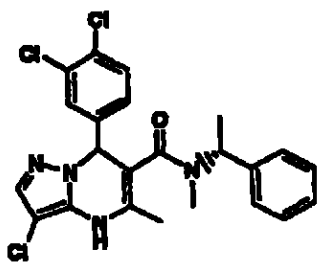
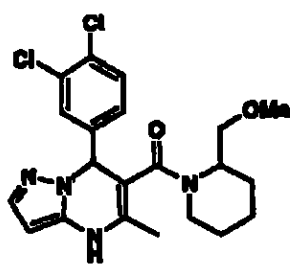
5

10

15

20

25

266		3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
267		3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
268		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)piperidina	435

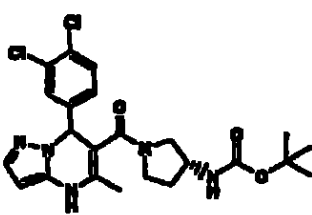
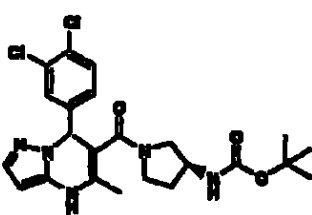
5

10

15

20

25

269		Ester 1,1- dimetiletilico del ácido [(3R)-1-[[7-((3,4-diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-3-pirro- lidinil]carbámico	492
270		Ester 1,1- dimetiletilico del ácido [(3S)-1-[[7-((3,4-diclorofenil)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-3- pirrolidinil] carbámico	492

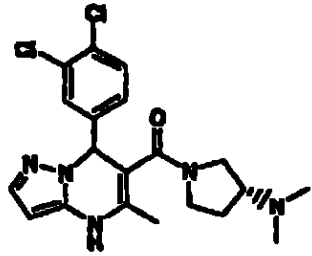
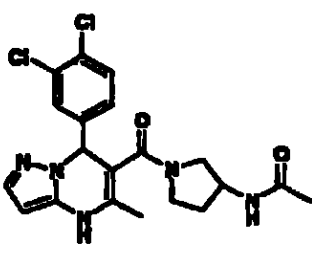
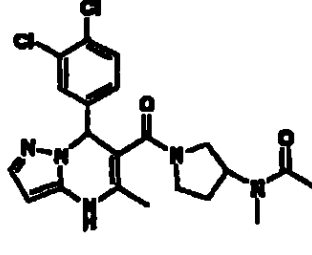
5

10

15

20

25

271		(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-(dimetilamino)pirrolidina	420
272		N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]acetamida	434
273		N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]-N-metilacetamida	448

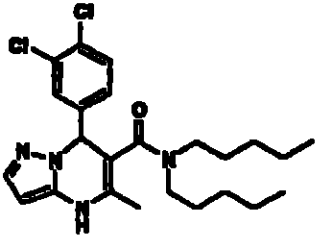
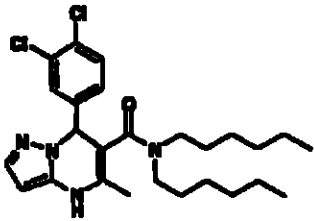
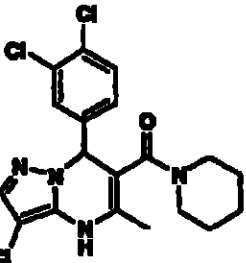
5

10

15

20

25

274		7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipentil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	463
275		7-(3,4-dichlorofenil)-N,N-dihexil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	491
276		1-[[3-cloro-7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	425

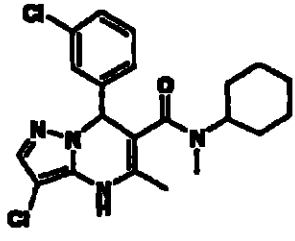
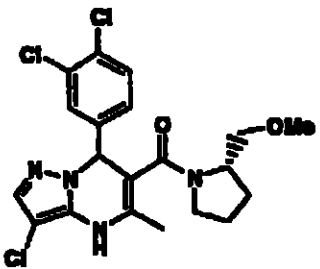
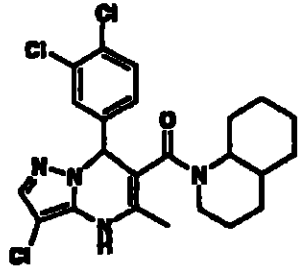
5

10

15

20

25

277		3-cloro-7-(3-clorofenil)-N-ciclohexil-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
278		(2S)-1-([3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil)-2-(metoximetil)pirrolidina	455
279		1-([3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil)-decahidroquinolina	479

280		2-[[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	473
281		4-[[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina	409
282		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487

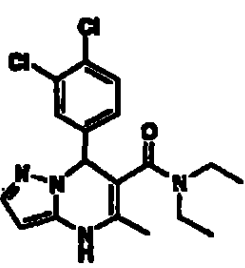
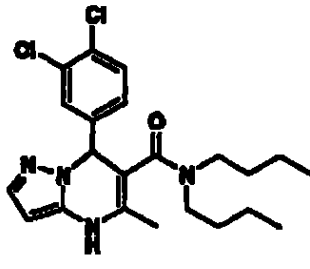
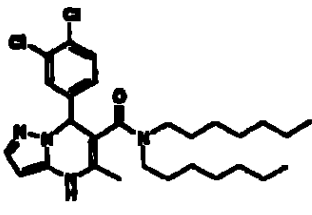
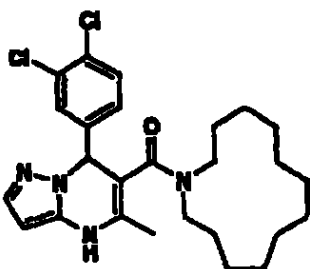
5

10

15

20

25

283		7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	379
284		N,N-dibutıl-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	435
285		7-(3,4-dicloro fenil)-N,N-diheptıl-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-carboxamida	519
286		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il] carbonıl]- azaciclotridecano	489

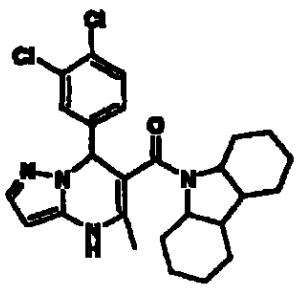
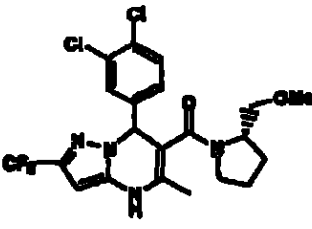
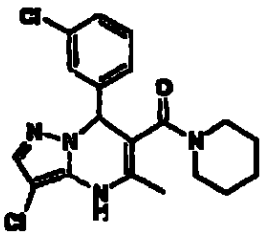
5

10

15

20

25

287		9-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-dodecahidro-1H-fluoreno	485
288		(2S)-1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonyl]-2-(metoximetil)pirrolidina	489
289		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonyl]piperidina	391

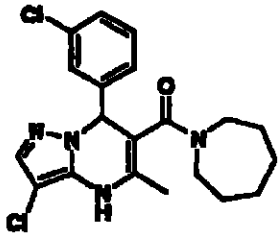
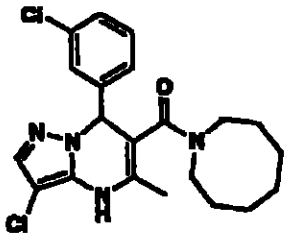
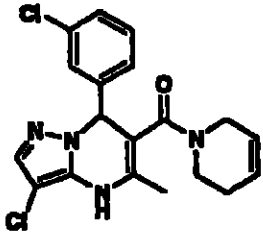
5

10

15

20

25

290		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	405
291		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	419
292		1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	389

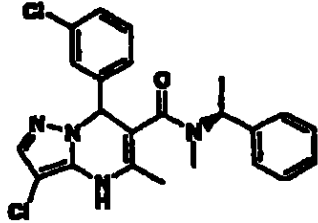
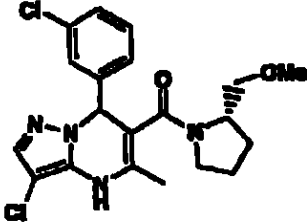
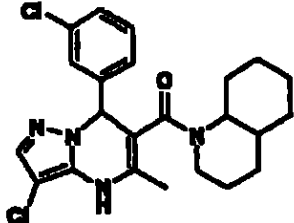
5

10

15

20

25

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

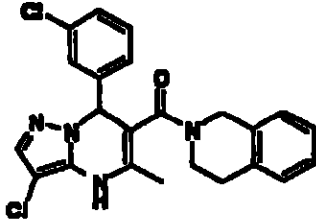
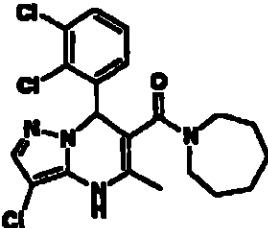
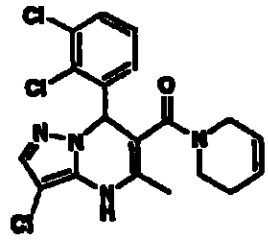
5

10

15

20

25

296		2-[[3-chloro-7-(3-chlorophenyl)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolina	439
297		1-[[3-chloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	439
298		1-[[3-chloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	423

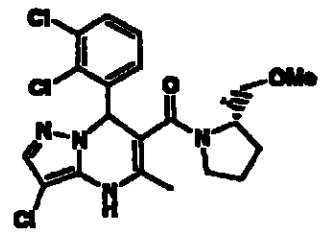
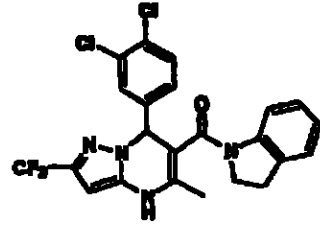
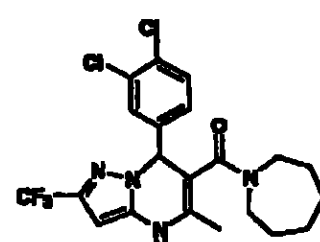
5

10

15

20

25

299		(2S)-1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	455
300		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	493
301		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina	473

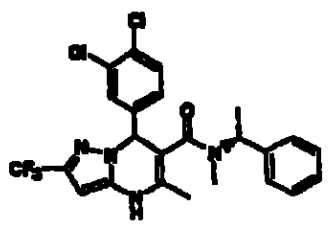
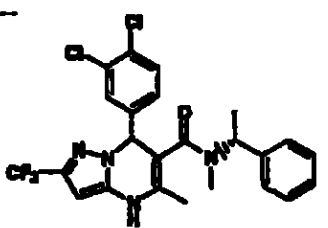
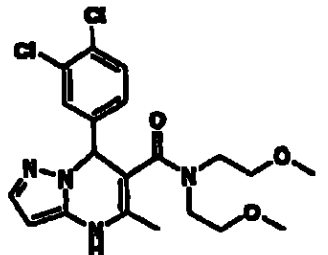
5

10

15

20

25

302		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- N,5-dimetil-N-[(1S)- 1-feniletil]-2- (trifluoro- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	509
303		7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-N,5-dimetil- N-[(1R)-1-fenil- etil]-2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	509
304		7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-N,N-bis(2- metoxietil)-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	439

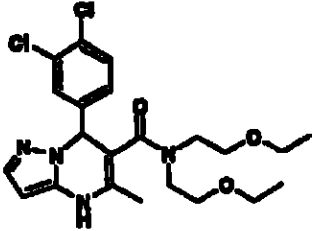
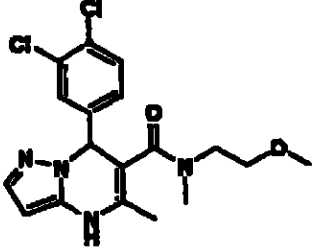
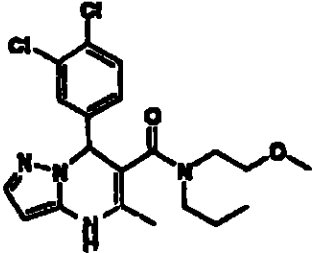
5

10

15

20

25

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

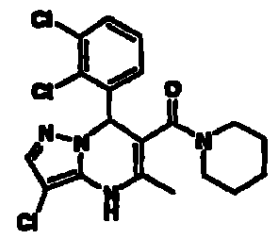
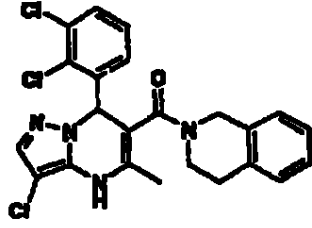
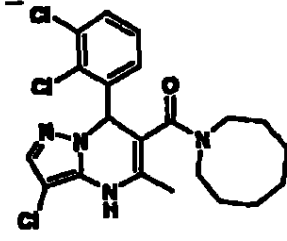
5

10

15

20

25

308		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	425
309		2-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	473
310		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina	453

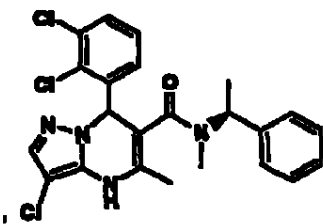
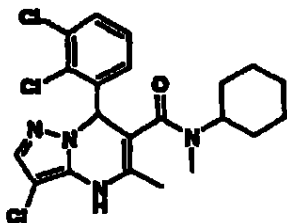
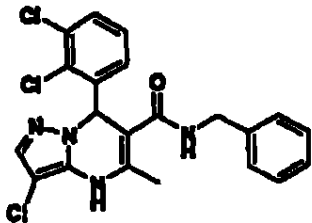
5

10

15

20

25

311		3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
312		3-cloro-N-ciclohexil-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	453
313		3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	447

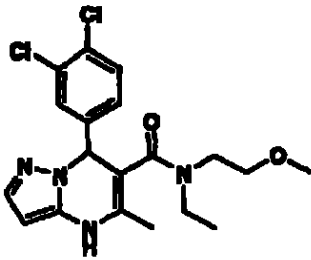
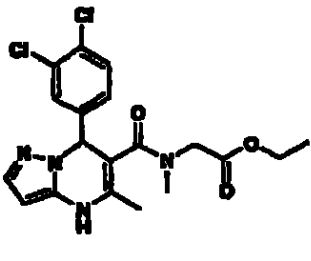
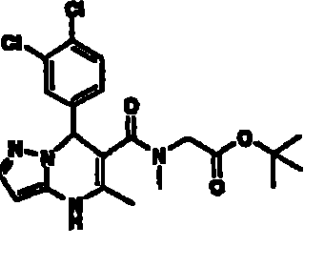
5

10

15

20

25

314		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	409
315		Ester etílico de N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina	423
316		Ester 1,1-dimetiletílico de N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina	451

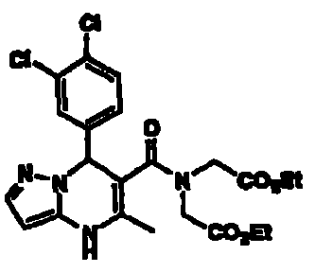
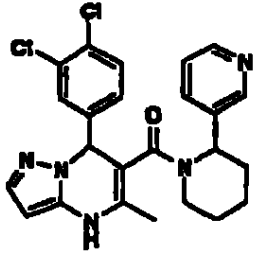
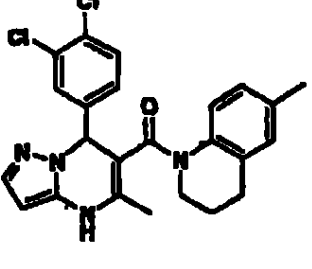
5

10

15

20

25

317		Ester etílico de N- [[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-N-(2- etoxi-2-oxoetil) glicina	495
318		1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(3- piridinil)piperidina	468
319		1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]- 1,2,3,4-tetrahidro- 6-metilquinolina	453

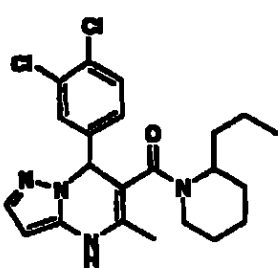
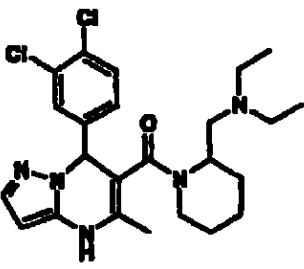
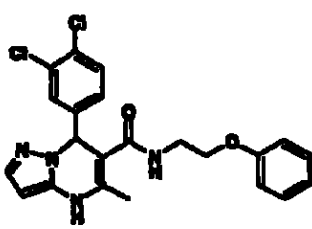
5

10

15

20

25

320		1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-propilpiperidina	433
321		1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-[(dietilamino)metil]piperidina	476
322		7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	443

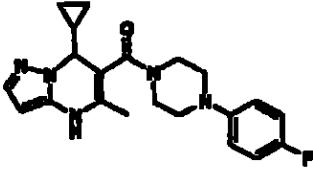
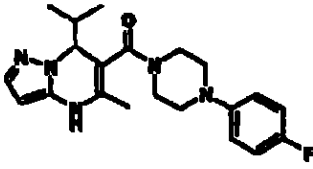
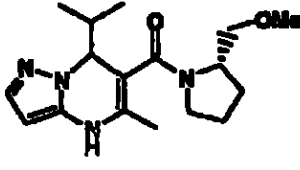
5

10

15

20

25

323		1-[(7-ciclopropil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	381
324		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil) piperazina	383
325		(2S)-1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil) pirrolidina	318

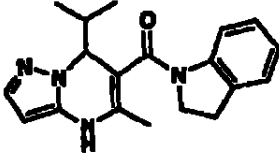
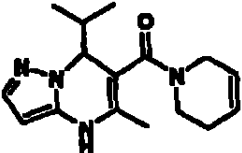
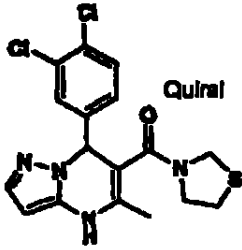
5

10

15

20

25

326		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	322
327		1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	286
328		Enantiómero A de 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiazolidina	395

1962
1.

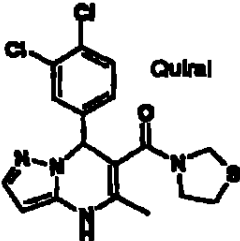
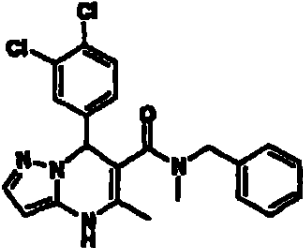
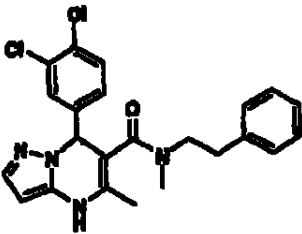
5

10

15

20

25

329		Enantiómero B de 3- [[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]- tiazolidina	395
330		7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-N,5-dimetil- N-(fenilmetil) pirazolo[1,5-a] pirimidin-6- carboxamida	427
331		7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-N,5-dimetil- N-(2-feniletil) pirazolo[1,5-a] pirimidin-6- carboxamida	441

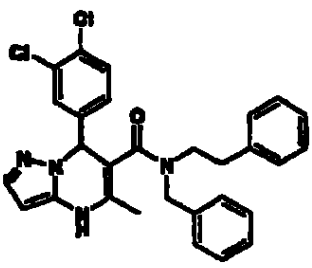
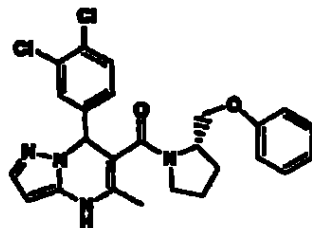
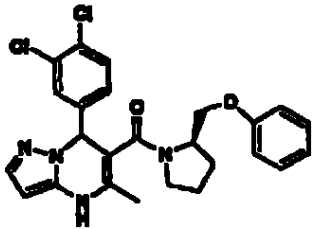
5

10

15

20

25

332		7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	517
333		(2S)-1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina	483
334		(2R)-1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina	483

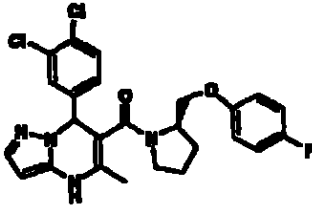
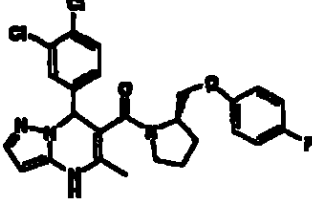
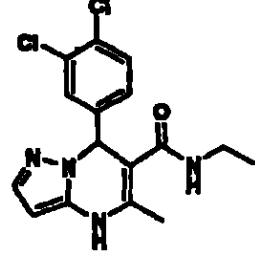
5

10

15

20

25

335		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-pirrolidina	501
336		(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-pirrolidina	501
337		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	351

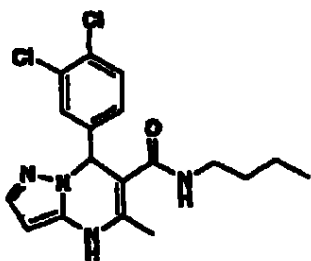
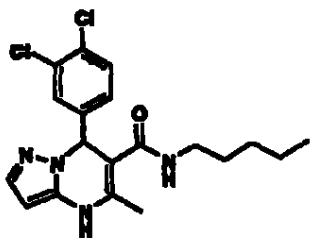
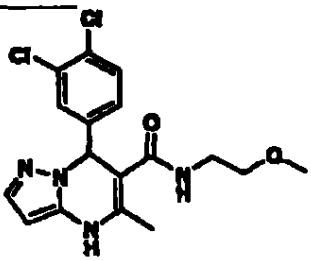
5

10

15

20

25

338		N-butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	379
339		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-pentilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	393
340		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	381

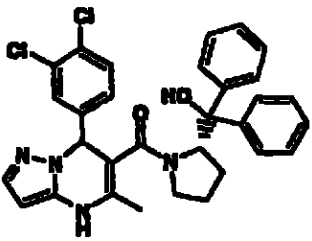
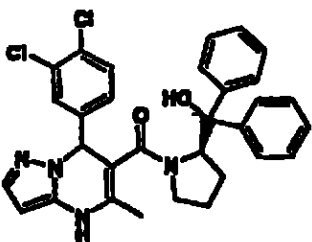
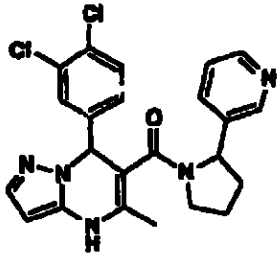
5

10

15

20

25

341		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(hidroxidifenil-metil)pirrolidina	559
342		(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(hidroxidifenil-metil)pirrolidina	559
343		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(3-piridinil)pirrolidina	454

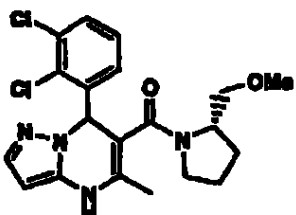
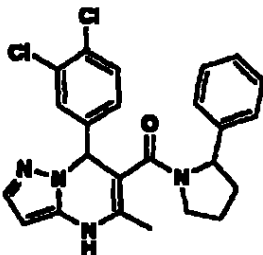
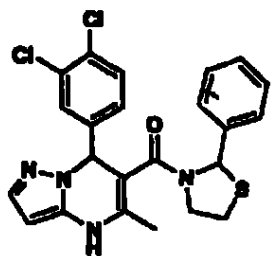
5

10

15

20

25

344		(2S)-1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	421
345		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenilpirrolidina	453
346		3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-feniltiazolidina	471

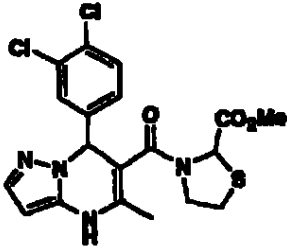
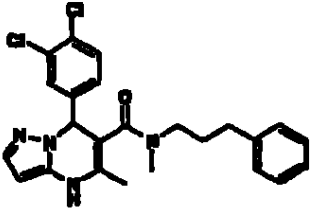
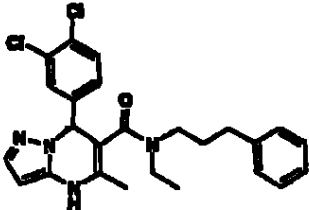
5

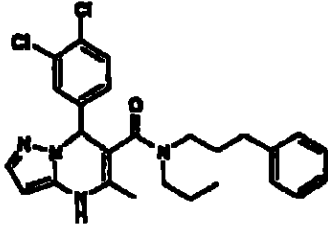
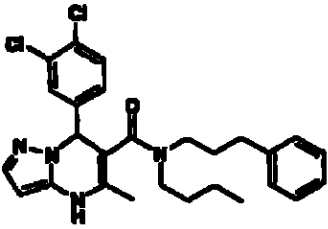
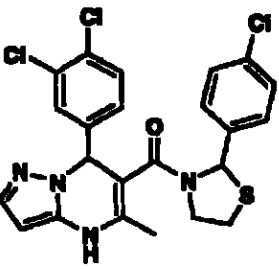
10

15

20

25

347		Ester metílico del ácido 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-tiazolidinocarboxílico	453
348		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	455
349		7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	469

5	350		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	483
10	351		N-Butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida	497
15	352		2-(4-clorofenil)-3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina	505

5

10

15

20

25

353		N-(ciclopropil-metil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	419
354		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)piperidina	523
355		8-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4 5]decan-4-ona	537

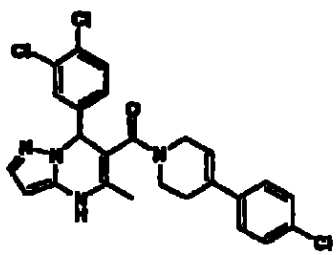
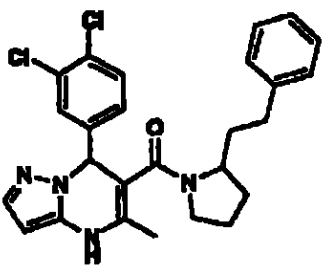
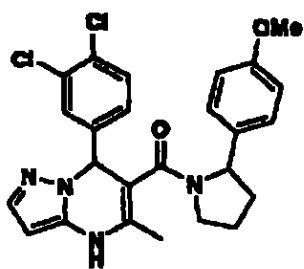
5

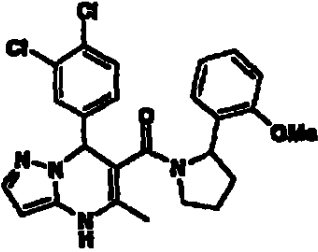
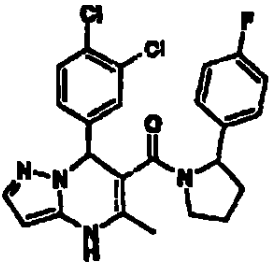
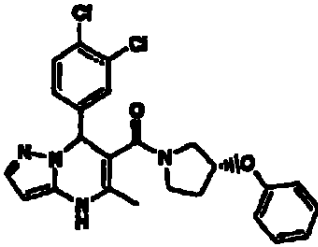
10

15

20

25

356		4-(4-clorofenil)-1- [[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-1,2,3,6- tetrahidropiridina	499
357		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(2- feniletil) pirrolidina	481
358		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(4- metoxifenil) pirrolidina	483

5	359		1-[[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(2- metoxifenil) pirrolidona	483
10	360		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazol[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(4- fluorofenil) pirrolidina	471
15	361		(3R)-1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-3- fenoxipirrolidina	469
20				

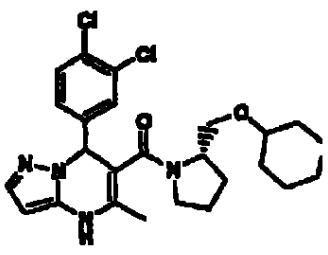
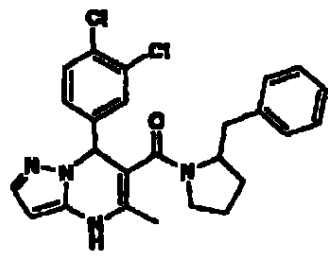
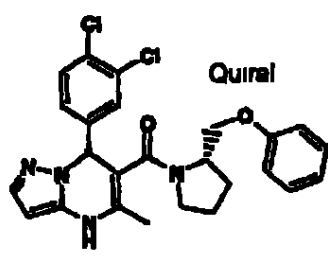
5

10

15

20

25

362		(2S)-2-[(ciclo- hexiloxi)metil]-1- [[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]pirrolidina	489
363		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-2-(fenil- metil)pirrolidina	467
364		(2S)-1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-2-(fenoxi- metil)pirrolidina, diastereómero A	483

1974

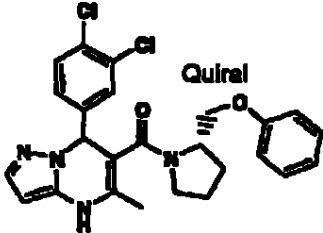
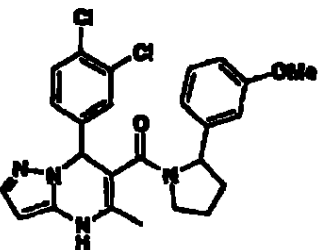
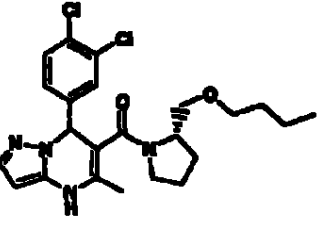
5

10

15

20

25

365		(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoxi-metil)pirrolidina, Diastereómero B	483
366		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)pirrolidina	483
367		(2S)-2-(butoxi-metil-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirro-lidina	463

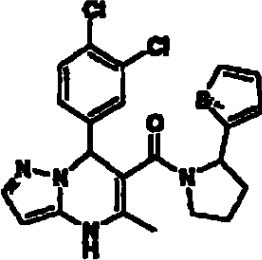
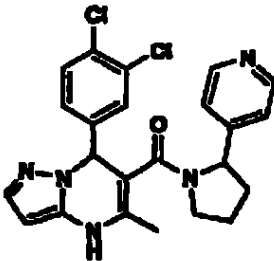
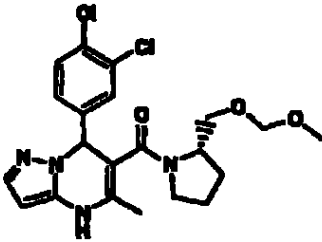
5

10

15

20

25

368		1-[[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(2- tlenil)pirrolidina	459
369		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-il] carbonil]-2-(4- piridinil) pirrolidina	454
370		(2S)-1-[[7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-2- [(metoximetoxi)- metil]pirrolidina	451

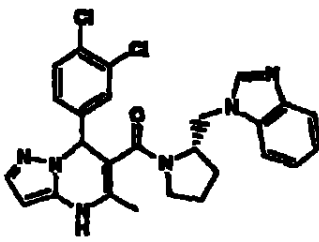
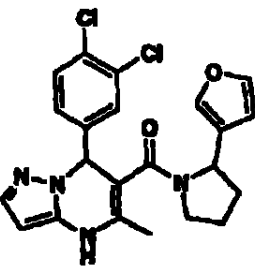
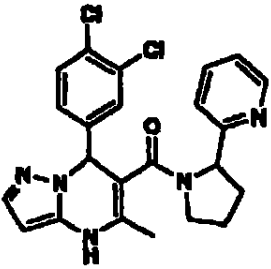
5

10

15

20

25

371		(2S)-2-[(1H- Benzimidazol-1- ylmethyl)-[7-(3,4- Dichlorofenil)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]pirrolidina	507
372		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(3- furanil)pirrolidina	443
373		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-2-(2- piridinil) pirrolidina	454

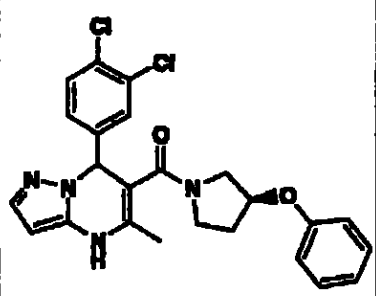
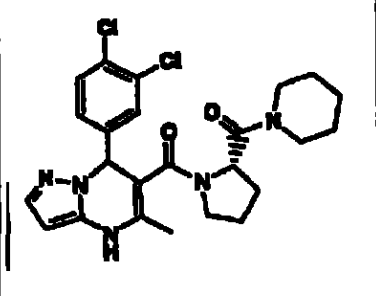
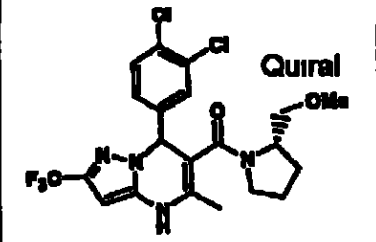
5

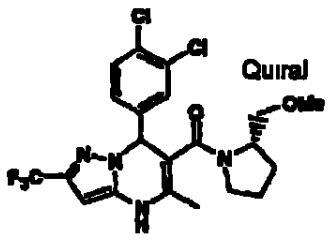
10

15

20

25

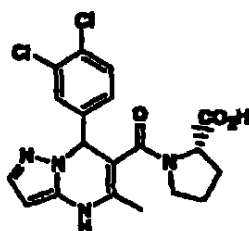
374		(3S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]-3-fenoxipirrolidina	469
375		(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]-3-fenoxipirrolidina	488
376		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonyl]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A	489

377		(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonyl]-2-(metoximetil)pirrolidina enatiomero B	489
-----	---	--	-----

Ejemplo 378

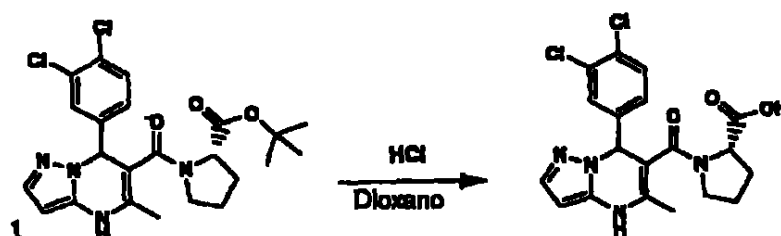
1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolina

5



Método

10



15

Compuesto 1 El compuesto 1 (el compuesto del ejemplo 252) se preparó en una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 170

20

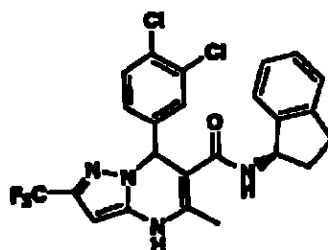
Compuesto del título Se agregó ácido clorhídrico (5 mL, 4M en Dioxano) al compuesto 1 (0.05 g, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla se concentró in vacuo. El análisis LC/MS del residuo indicó que permaneció el material iniciador. Se agregó ácido clorhídrico adicional (5 mL, 4M en dioxano). La mezcla resultante

25

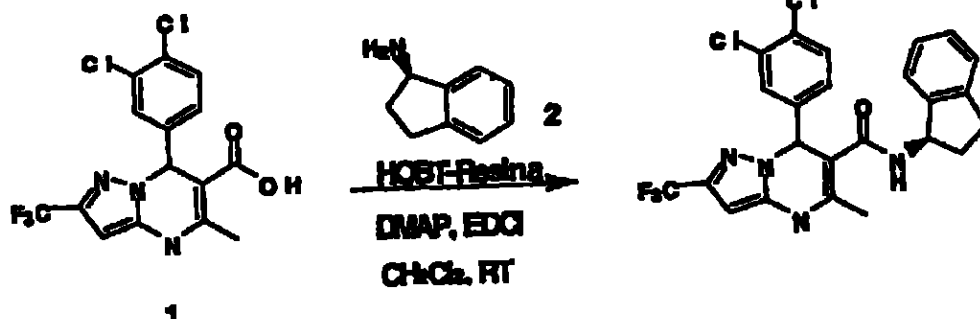
se agitó a temperatura ambiente por 7 horas El análisis TLC indicó que el compuesto 1 se consumió La mezcla se concentró in vacuo El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para
5 dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros El LC/MS indicó que el compuesto es todavía impuro (50% puro) LC/MS de fase inversa YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm balística, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min , Solvente B/A al 0-100% (Solvente
10 A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con con TFA al 0.1%), 4 mL/min Diastereómero A Rt = 3.34, Diastereómero B Rt = 3.49 min MS (M+H 421) El producto se trituro con diclorometano para dar 0.014 g (rendimiento al 32%)
15 del compuesto del título (85% puro por HPLC) LC/MS de fase inversa YMC S5 4 6 x 50 mm combiscreen, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min, Solvente B/A al 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0.2%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con H₃PO₄ al
20 0.2%) 4 mL/min Diastereómero A Rt = 2.82, Diastereómero B Rt = 2.97 min

Ejemplo 379

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



Método



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 17

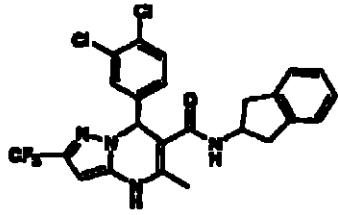
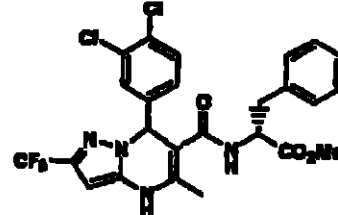
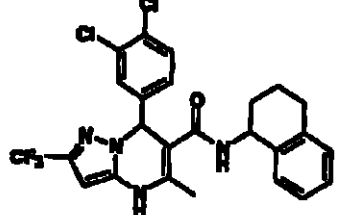
Compuesto del título A una suspensión de resina HOBT soportada con poliestireno (NovaBiochem, > 1.2 mmol/g, 50 mg, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro (1.0 mL) se agregó el compuesto 1 (47 mg, 2.0 eq), EDCI (23 mg, 2.0 eq) y DMPA (0.7 mg, 0.1 eq). La suspensión se sacudió vigorosamente usando un VORTEX-GENIE2 por 1

hora El solvente entonces se drenó y la resina se lavó secuencialmente con DMF (3x2 mL), THF (3x2 mL) y CH₂Cl₂ (3x2 mL) con agitación vigorosa La resina se resuspendió en CH₂Cl₂ (1 mL) y a la cuál se agregó
5 (R)-(-)-Aminoidano 2 (0.006 mL, 0.8 eq) La mezcla se sacudió por 2 horas El solvente se drenó y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (3x1 mL) con agitación vigorosa Todas las soluciones lavadas se combinaron y el solvente se removió bajo presión reducida El residuo
10 se purificó a través de un cartucho del gel de sílice eluido con EtOAc al 100% para dar el compuesto del título como un sólido blanco LC/MS de fase inversa Columna Ballística YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 0-
15 100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0.2%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con H₃PO₄ al 0.2%), 4 mL/min Rt = 2.96 min, (Diastereómero, puro al 96%) MS (M+H) 507)

20

Ejemplos 380-391

Los compuestos de los ejemplos 380-391, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se
25 prepararon de una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 379

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
380		7-(3,4-Diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	507
381		Ester metilico N-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(tri-fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-fenilalanina	553
382		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-(tri-fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	521

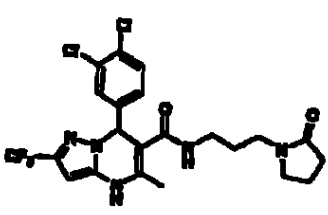
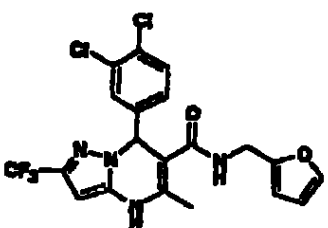
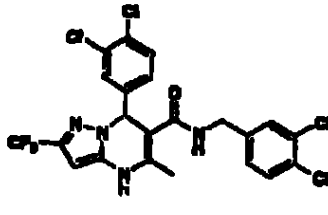
5

10

15

20

25

383		7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metil-N-[3-(2-oxo- 1-pirrolidinil)- propil]-2-(tri- fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- carboxamida	516
384		7-(3,4-Dicloro- fenil)-N-(2- furanilmetil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil) pirazolo[1,5-a] pirimidin-6- carboxamida	471
385		7-(3,4-Dicloro- fenil)-N-[(3,4- diclorofenil)metil]- 4,7-dihidro-5-metil- 2-(trifluorometil)- pirazolo[1,5-a]piri- midin-6-carboxamida	550

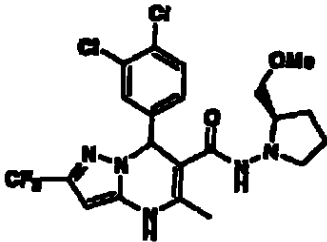
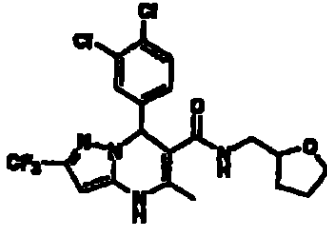
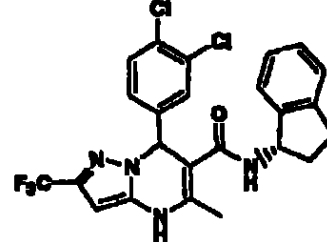
5

10

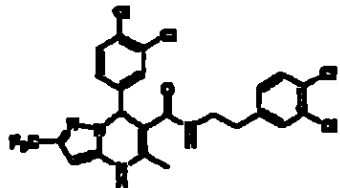
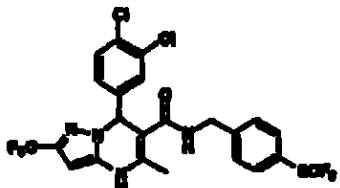
15

20

25

386		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-N-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidin]-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	504
387		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475
388		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	507

5

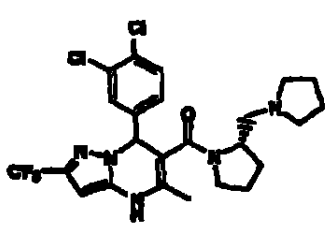
389		7-(3,4-Dicloro- fenil)-N-[2-(3,4- diclorofenil)etil]- 4,7-dihidro-5-metil- 2-(trifluorometil) pirazolo[1,5-a] pirimidin-6- carboxamida	564
390		7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metil-2-(trifluoro metil)-N-[[4- [(trifluorometil)- tio]fenil]metil] pirazolo[1,5-a] pirimidin-6- carboxamida	581

10

15

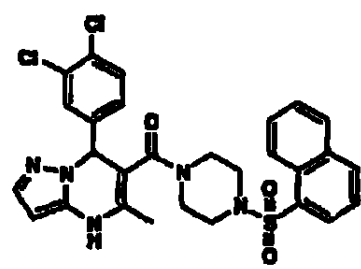
20

25

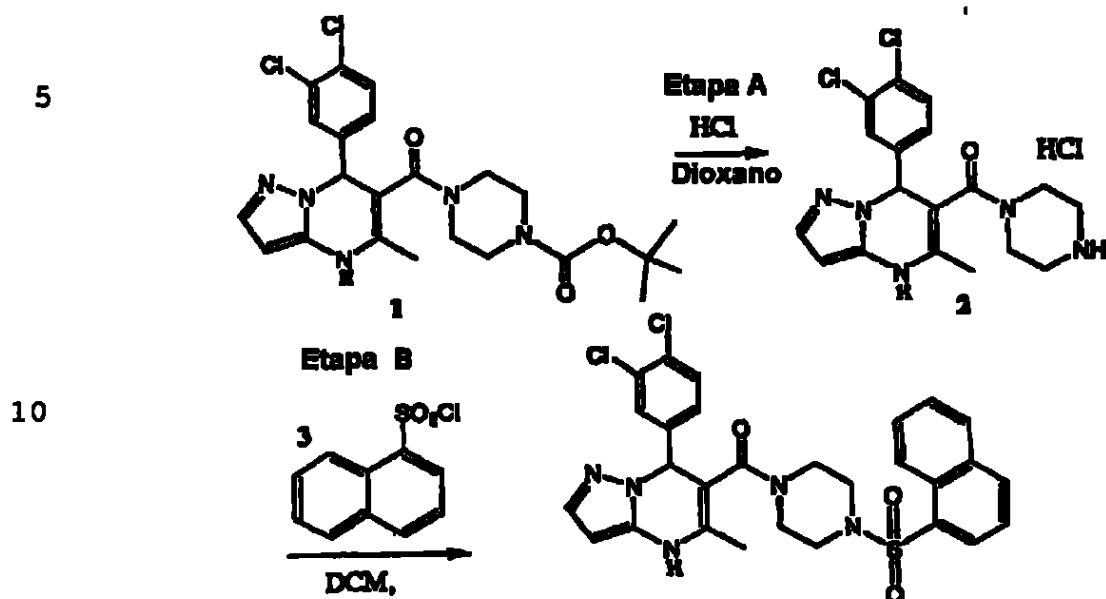
391		(2S)-1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(1-pirrolidinilmetil)-pirrolidina	666
-----	---	--	-----

Ejemplo 392

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



Método



15

Compuesto 1 El compuesto 1 (el compuesto del ejemplo 60) se preparó en una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 18, del método 2

20

Etapa A Se agregó HCl (4M en dioxano) a un compuesto sólido 1 (0.53 g, 1.1 mmol). Un precipitado gomoso se forma inmediatamente. Se agrega diclorometano, el precipitado gomoso permanece. El solvente se decantó y el residuo se trituró con acetato de etilo (3X), se concentró para dar 0.63 g (contenido de dioxano residual al 130%) de la sal de clorhidrato del

25

- compuesto 2 como un polvo amarillo ligero LC/MS de fase inversa Columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 0.57, (92% puro) MS (M+H) 392) El compuesto 2 se usó sin purificación
- 10 Etapa B El compuesto 2 (0.077 g, 0.18 mmol) y el compuesto 3 (0.049 g, 0.22 mmol) se suspendieron en diclorometano (1 mL) Se agregó trietilamina (0.05 mL, 0.36 mmol) Resultando una solución clara Después de 30 minutos el TLC indicó el consumo del
- 15 material iniciador La mezcla se cargó directamente en un cartucho Wordlwide Monitoring CLEAN-UP (CUSIL12M6, sílice) el cual ha sido equilibrado con hexanos al 100% Eluyendose con hexanos al 100% (40 mL), seguido por acetato de etilo/hexanos al 50% (40 mL) y acetato de etilo al 100% (40 mL) Las
- 20 fracciones más puras (análisis TLC) se combinaron para dar 0.068 g (rendimiento al 65%) del compuesto del título como un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm,
- 25 detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA

al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.46 min, (90% puro) MS (M+H) 582) HMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.60 (1H, d, J = 8), 8.05 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.62 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 6 Hz), 6.17 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 2 Hz), 3.23 (8H, m), 1.86 (3H, s)

Ejemplos 393-396

Los compuestos de los Ejemplos 393-396, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 392

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
393		1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-[(4-etilfenil)sulfonil]-piperazina	560

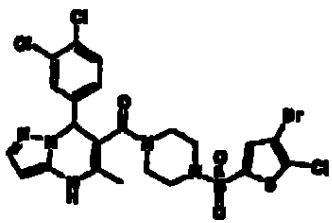
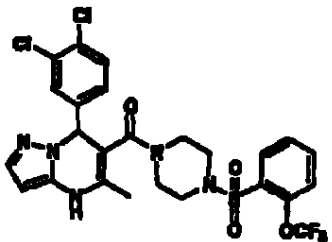
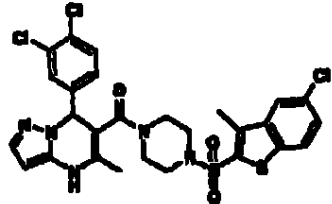
5

10

15

20

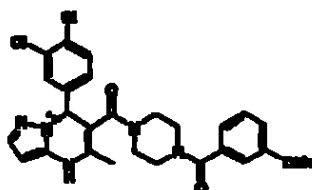
25

394		1-[(4-bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-4-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-piperazina	651
395		1-[[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-[(2-(trifluorometoxi)-fenil)sulfonyl]piperazina	616
396		1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-11)sulfonyl]-4-[[7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]piri-midin-6-11]carbonil]piperazina	637

Ejemplo 397

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

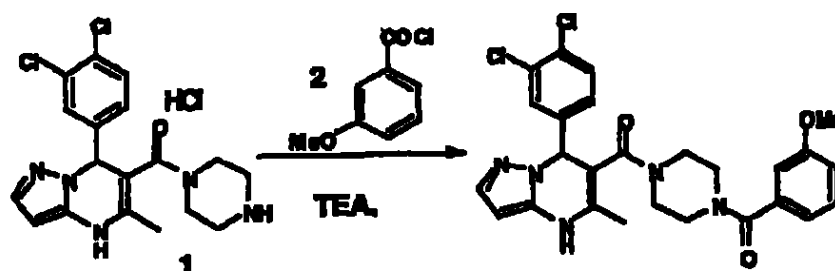
5



10

Método

15



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en la Etapa A del Ejemplo 392

Compuesto del título El compuesto 1 (0.062 g, 0.15 mmol) y el compuesto 2 (0.025 mL, 0.17 mmol) se suspendieron en diclorometano (1 mL). Se agregó trietilamina (0.040, 0.29 mmol). Resultó una solución clara. Después de 30 minutos el TLC indicó el consumo

del material iniciador La mezcla se cargo directamente en un cartucho Worldwide Monitoring CLEAN-UP (CUSIL12M6) el cuál ha sido equilibrado con hexanos al 100% Eluyéndose con hexanos al 100% (40 mL), seguido por acetato de etilo/hexanos al 50% (100 mL) y acetato de etilo al 100% (100 mL) Las fracciones más puras (análisis TLC) se combinaron para dar 0.022 g (rendimiento al 29%) del compuesto del titulo como un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min , Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.69 min, (90% puro) MS (M+H) 526)

Ejemplos 398 y 399

20

Los compuestos de los ejemplos 398 y 399, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 397

25

5

10

15

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

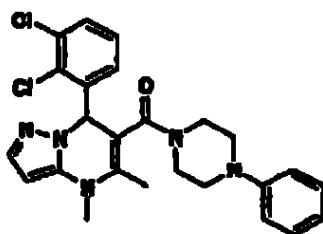
Ejemplo 400

20

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

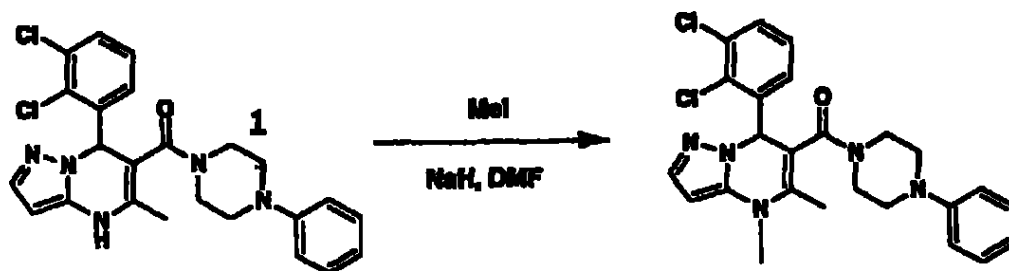
25

5



Método

10



15

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 18

20

Compuesto del título El compuesto 1 (0.08 g, 0.17 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1.0 mL). Se agregó NaH (0.005 g, 0.22 mmol, en aceite al 60%) y la mezcla se agitó por 5 minutos. Se agregó yodometano (0.012 mL, 0.18 mmol). Cuando el análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo

25

del material iniciador, la reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluido con diclorometano al 100% seguido por metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0.06 g (al 75%) del compuesto del título como un aceite ámbar. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.99 min, (96% puro) MS (M+H 482)

Ejemplos 401-406

Los compuestos de los Ejemplos 401-406, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se preparan en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 400.

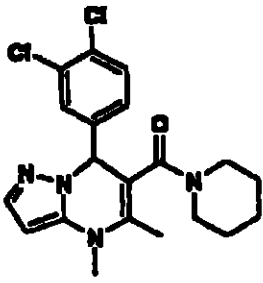
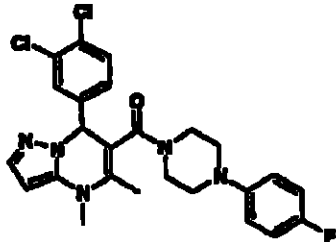
La resolución de HPLC del Ejemplo 403, columna Chiralpak AD (50 x 500 mm), elución con isopropanol/hexanos al 35% conteniendo trietilamina

la 0.1% a 50 mL/min), la detección UV a 254 nm proporciona enantiómeros A (Ejemplo 405) y B (Ejemplo 404). Columna Chiralpak AD (4.6 x 250 mm) elución con isopropanol/hexano al 30% conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254 nm, enantiómero A Rt = 14.4 min, > 99% ee. Enantiómero B Rt = 28.7 min, > 99% ee.

10

15

20

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

25

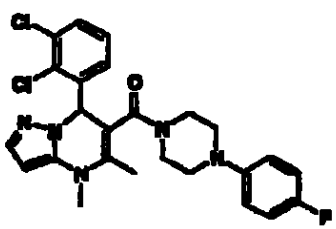
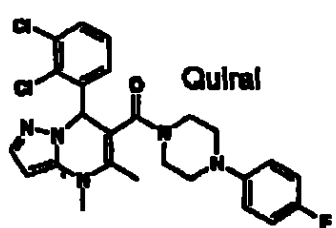
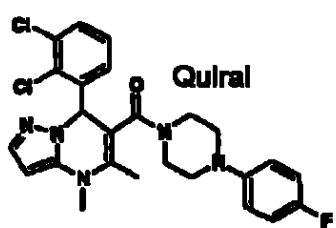
5

10

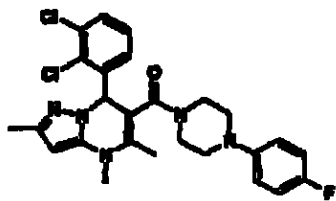
15

20

25

403		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 4,5-dimetilpirazolo- [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	500
404		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 4,5-dimetilpirazolo- [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina, enantiómero B	500
405		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 4,5-dimetilpirazol- [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina, enantiómero A	500

5

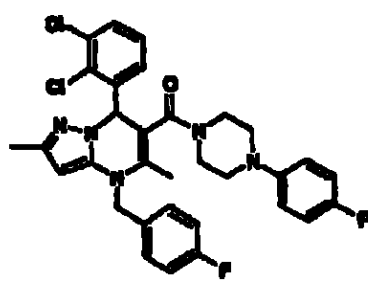
406		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2,4,5-trimetilpira- zolo-[1,5-a]pirimi- din-6-il]carbonil]- 4-(4-fluorofenil) piperazina	514
-----	---	--	-----

10

Ejemplo 407

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

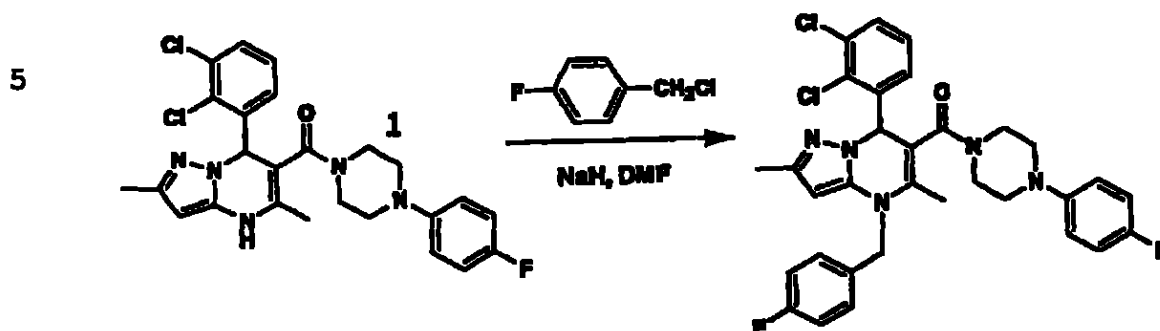
15



20

25

Método



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

Compuesto del título El compuesto 1 (0 10 g, 0 21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 0 mL), NaH (0 007 g, 0 27 mmol, 60% en aceite) se agregó y la mezcla se agitó por 5 minutos Se agregó cloruro de 4-fluorobencilo (0 028 mL, 0 23 mmol) Cuando el análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo del material iniciador, la reacción se enfrió con agua, se diluyó con acetato de etilo, Se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con diclorometano al 100% seguido por metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0.09 g (al 69%) del compuesto del título como un aceite ámbar. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min. Rt = 3.20 min, (93% puro) MS (M+H 608).

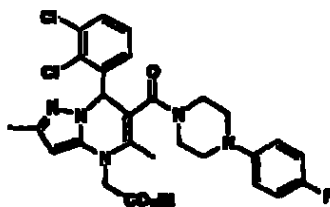
15

Ejemplo 408

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

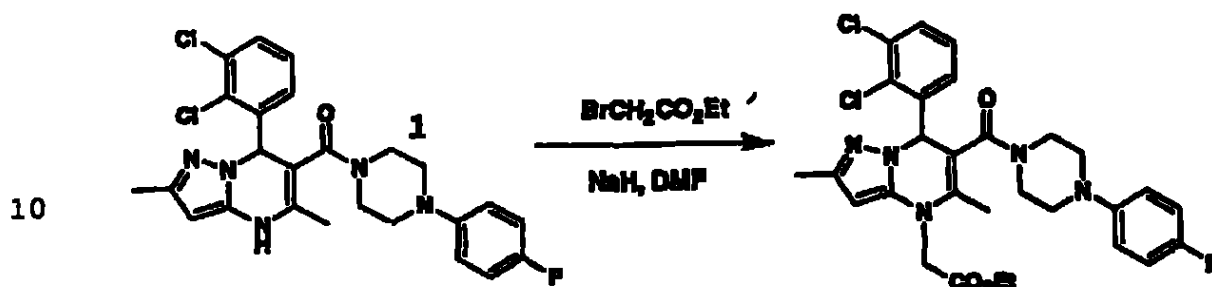
20

25



5

Método



10

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera
 15 similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del
 método 2

Compuesto del título El compuesto 1 (0 10 g, 0 21
 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 0 mL) Se
 20 agregó NaH (0 006 g, 0 24 mmol, 60% en aceite) y la
 mezcla se agitó por 5 minutos Se agregó bromoacetato
 de etilo (0 029 mL, 0 26 mmol) Cuando el análisis
 TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo
 del material iniciador, la reacción se enfrió
 25 rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo,
 se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua

saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice elución con diclorometano al 100% seguido por
5 metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0.086 g (al 74%) del compuesto del título como un vidrio amarillo. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente
10 A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.22 min, (97% puro) MS (M+H 586)

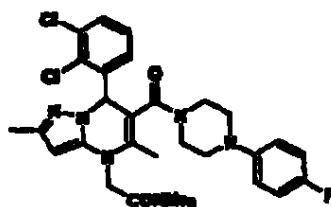
15

Ejemplo 409

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

20

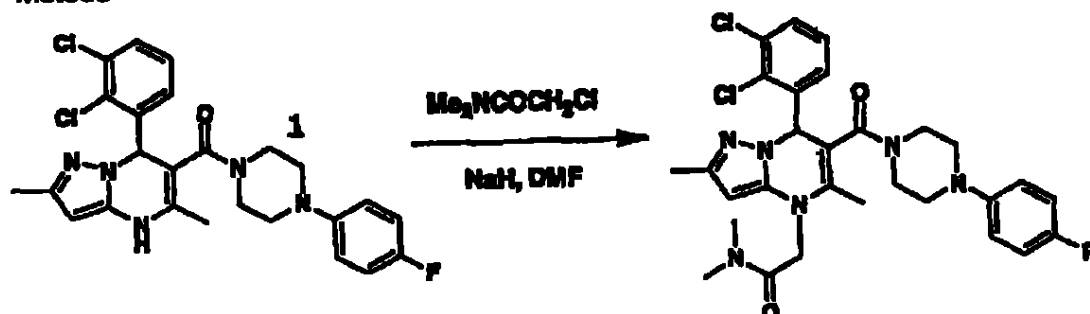
25



5

Método

10



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera
similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del
Método 2

Compuesto del título El compuesto 1 (0 08 g, 0 16
mmol) se disolvió en dimetilformamida (0 8 mL) Se
agregó NaH (0 005 g, 0 19 mmol, 60% en aceite) y la
mezcla se agitó por 5 minutos Se agregó 2-cloro-N,N-
dimetilacetamida (0 021 mL, 0 21 mmol) Cuando el
análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el
consumo del material iniciador, la reacción se enfrió
rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo,
se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua
y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró El residuo se purificó por
cromatografía en gel de sílice elución con
diclorometano al 100% seguido por
metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0 058 g
5 (al 62%) del compuesto del título como un aceite
amarillo LC/MS de fase inversa columna Ballistic
YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ,
gradiente 4 min , Solvente B/A al 40-100% (Solvente
A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1%, Solvente B
10 MeOH/H₂O al 90% con con TFA al 0 1%), 4 mL/min Rt =
2 63 min, (93% puro) MS (M+H 585)

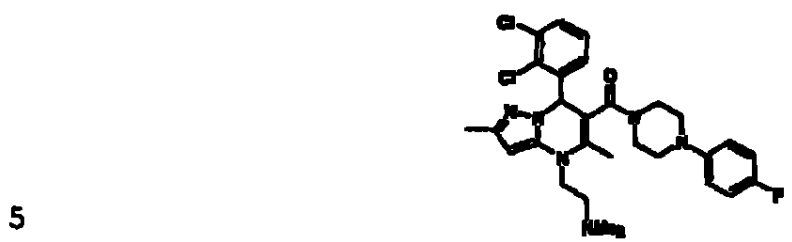
Ejemplo 410

15

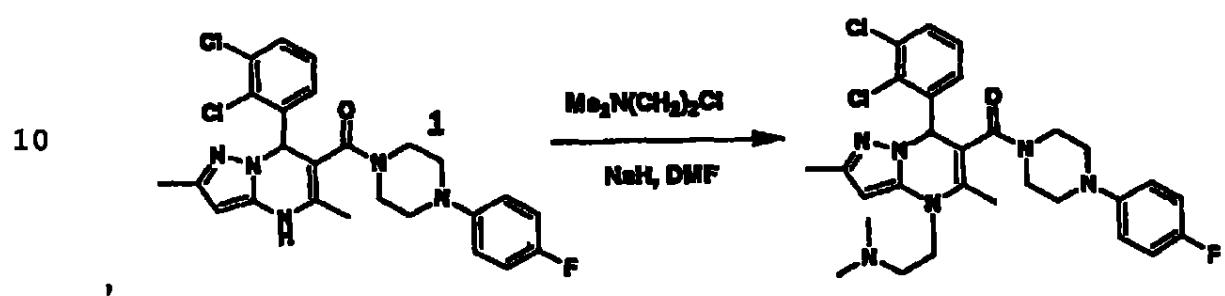
1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-
4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

20

25



Método



15 **Compuesto 1** El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

20 **Compuesto del título** El compuesto 1 (0 11 g, 0 21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 0 mL) Se agregó hidruro de sodio (0 054 g, 0 47 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó por 5 minutos Se agregó clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (0 40 g,

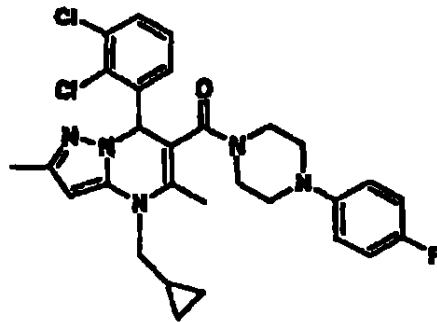
25 0 27 mmol) Después de 25 minutos la reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de

etilo, transferido a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El análisis LC/MS del residuo indicó que la mayoría del material iniciador no reaccionó. El residuo se disolvió en dimetilformamida (10 mL), se agregó hidruro de sodio (0.10 g, 4.2 mmol) y la mezcla se agitó por 5 minutos. Se agregó clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (0.15 g, 1.05 mmol). Cuando el análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo del material iniciador, la reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo, transferido a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con diclorometano al 100% seguido por metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0.030 g (al 25%) del compuesto del título como un vidrio amarillo. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 1.72 min, (92% puro) MS (M+H 571)

Ejemplo 411

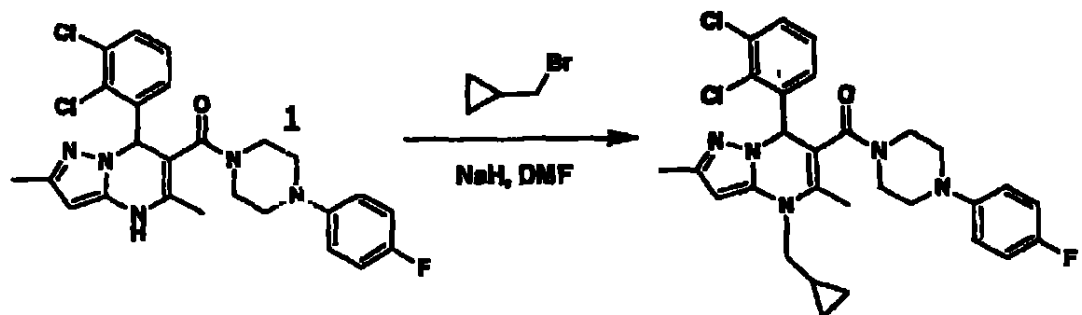
1-[[4-(Ciclopropilmetil)-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina

10

Método

15

20



25

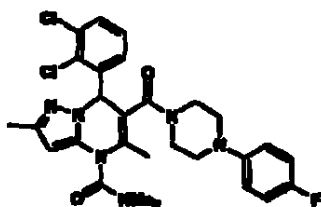
Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera
similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del
Método 2

Compuest del titulo El compuesto 1 (0 11 g, 0 21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 0 mL) Se agregó hidruro de sodio (0 006 g, 0 25 mmol, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó por 5 minutos Se
5 agregó (Bromometil)ciclopropano (0 0251 mL, 0 27 mmol) Cuando al análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo del material iniciador, la reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo
10 separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice elución con diclorometano al 100% seguido por metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0 104 g
15 (al 89%) del compuesto del titulo como un vidrio amarillo LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ, gradiente 4 min , Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1%, Solvente B
20 MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0 1%), 4 mL/min Rt = 2 99 min, (95% puro) MS (M+H 554)

Ejemplo 412

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

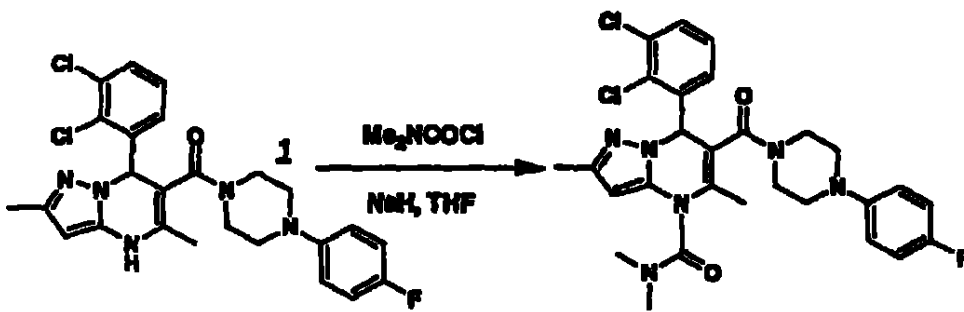
5



10

Método

15



20

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del Método 2

25

Compuesto del título El compuesto 1 (0.22 g, 0.44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3.0 mL). Se

agregó hidruro de sodio (0 106 g, 4 44 mmol, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó por 5 minutos. Se agregó cloruro de N,N-dimetilcarbamoil (0 12 mL, 1 33 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. El análisis TLC (metanol/diclorometano al 5%) indicó el consumo del material iniciador, la reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con diclorometano al 100%, seguido por metanol/diclorometano al 3% para proporcionar 0 22 g (rendimiento del 87%) del compuesto del título. El LC/MS indicó que el compuesto es impuro. El compuesto del título se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice, elución con acetato de etilo/hexanos al 10%, seguido por acetato de etilo/hexanos al 50% y acetato de etilo al 100% para proporcionar 0 118 g (rendimiento del 47%) del compuesto del título como un vidrio blanco. LC/MS de fase inversa, columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA

al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.45 min, (95% puro) MS
(M+H 571)

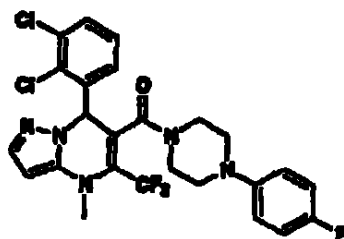
5

Ejemplo 413

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

10

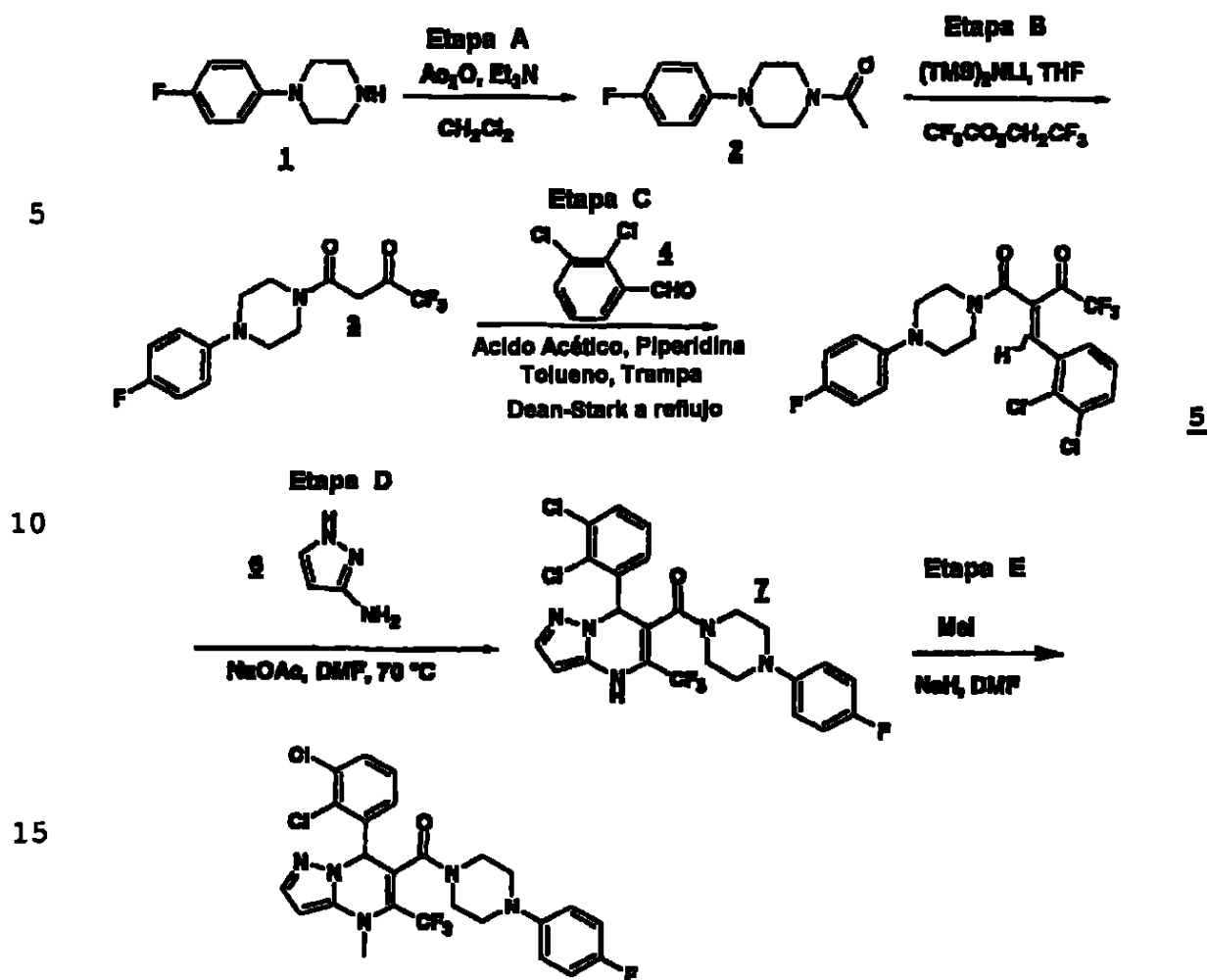
15



Método

20

25



Etapa A Se agregó en forma de gotas anhídrido acético (0.77 mL, 8.14 mmol) a una solución de 4-(4-fluorofenil)piperazina 1 (1.17 g, 6.49 mmol) en diclorometano (10 mL). Después de 30 minutos el TLC

25 indicó que la reacción se completó. La mezcla se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se
concentró para dar 1.28 g (rendimiento del 89%) del
compuesto 2 como un aceite sólido LC/MS de fase
inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm,
5 detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente
B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA
al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al
0.1%), 4 mL/min Rt = 1.58 min, (92% puro) MS (M+H
223) HMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.96 (2H, m), 6.89 (2H,
10 m), 3.77 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.07 (4H, m), 2.14
(3H, s) El compuesto 2 se usó sin purificación
adicional en la siguiente etapa

15 Etapa B Se agregó en forma de gotas
hexametildisililazida de litio (6.1 mL, 6.1 mmol, 1M
en tetrahidrofuran) a una solución a -78° del
compuesto 2 (1.22 g, 5.5 mmol) en tetrahidrofurano (25
mL) Después de 40 minutos, se agregó
20 trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.9 mL, 6.6
mmol) a la solución amarilla La reacción se tornó de
amarilla a clara Después de 10 minutos adicionales,
el baño frío se removió y la mezcla se dejó calentar
a temperatura ambiente Después de 30 minutos más, la
25 reacción se enfrió rápidamente con cloruro de amonio
saturado, se diluyó con acetato de etilo, se

transfirió a un embudo separador, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en suficiente gel de sílice de manera que se obtuvo un polvo de
5 flujo suave. El polvo resultante se cargó en una columna de cromatografía preenvasada con gel de sílice y acetato de etilo/hexanos al 30%. La elución con acetato de etilo/hexanos al 30% dio 0.998 g (rendimiento al 57%) del compuesto 3 como un sólido
10 amarillo. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 nm, gradiente 4 min, Solvente B/A al 40-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min. Rt = 2.87
15 min, (90% puro). MS (M+H⁺ 319). HMR (CDCl₃, 400 MHz) (nota el compuesto existe en la forma de enol) 7.00 (2H, m), 6.90 (2H, m), 5.80 (1H, s), 3.79 (4H, m), 3.13 (4H, m).
20 **Etapas C** El compuesto 3 y el compuesto 4 se condensaron como se describe en el Ejemplo 18 del método 2, etapa B, para proporcionar el compuesto 5. El compuesto 5 se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

25

Etapa D El compuesto 5 y el compuesto 6 se condensaron como se describe en el Ejemplo 18 del método 2, etapa C1, para proporcionar el compuesto 7

LC/MS de fase inversa del crudo 6 columna Ballistic
5 YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ ,
gradiente 4 min , Solvente B/A al 0-100% (Solvente A
MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O
al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 4.12 min,
(58% puro) MS (M+H 540) El compuesto 7 se purificó
10 por cromatografía en gel de sílice elución con
acetato de etilo/hexanos al 20-50%, seguido por
recristalización de acetato de etilo/hexanos para dar
0.084 g (rendimiento al 6%) del compuesto 7 como un
sólido blanco LC de fase inversa columna Ballistic
15 YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ ,
gradiente 4 min , Solvente B/A al 0-100% (Solvente A
MeOH/H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0.2%, Solvente B
MeOH/H₂O al 90% con H₃PO₄ al 0.2%), 4 mL/min Rt =
4.15 min, (92% puro)

20

Etapa E El compuesto 7 (0.08 g, 0.14 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1.0 mL) Se agregó NaH (0.005 g, 0.19 mmol, al 60% en aceite) y la mezcla se
25 agitó por 305 minutos Se agregó yodometano (0.010 mL, 0.16 mmol) La mezcla se agitó por 2 horas y

entonces se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado, se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador, se lavó con agua saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por preparativa HPLC de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 20 x 100 mm, detección de UV a 220 λ , gradiente 10 min, Solvente B/A al 30-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 20 mL/min Rt = 10.6 min, para proporcionar 0.037 g (al 45%) del compuesto del título. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min, Solvente B/A al 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.83 min MS (M+H 568) LC de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección de UV a 220 λ , gradiente 4 min, Solvente B/A al 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0.2%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con H₃PO₄ al 0.2%), 4 mL/min Rt = 4.37 min, 89% puro

Ejemplos 414-421

Los compuestos de los Ejemplos 414-421, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 413

La resolución HPLC del Ejemplo 416, columna AD Chiralpak (50 X 500 mm), elución con isopropanol/hexanos al 50% conteniendo trietilamina al 0.1% a 50 mL/min), detección UV a 254 nm, proporcionó A (Ejemplo 418) y B (Ejemplo 417) Columna AD Chiralpak (4.6 X 250 mm) elución con isopropanol/hexanos al 50%, conteniendo trietilamina al 0.1% a 1 mL/min), detección UV a 254 nm, enantiómero A Rt = 14.4 min, al 89% ee Enantiómero B Rt = 28.7 min, al 87% ee

20

25

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
414		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-(trifluorometil) pirazolo-[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	554
415		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2-metil-5- (trifluorometil)- pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il] carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	554

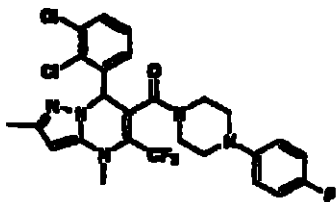
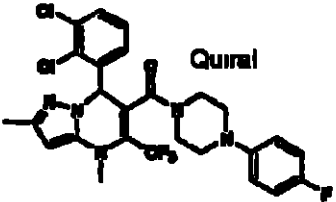
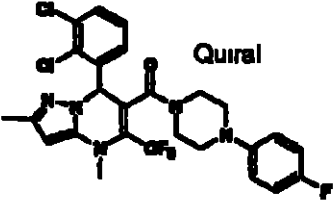
5

10

15

20

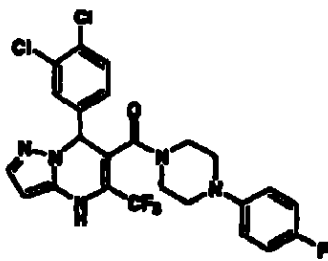
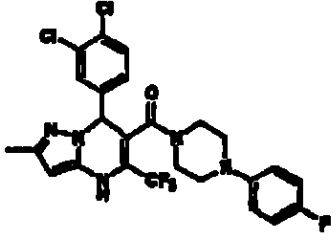
25

416		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2,4-dimetil-5-(tri- fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	568
417		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2,4-dimetil-5-(tri- fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil)pipera- zina, enantiómero B	568
418		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2,4-dimetil-5-(tri- fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil)pipera- zina, enantiómero A	568

5

10

15

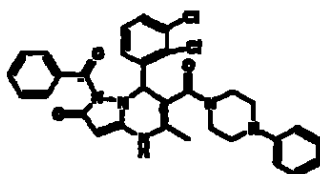
419		1-[[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-(trifluorometil) pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	540
420		1-[[7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 2-metil-5-(tri- fluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluorofenil) piperazina	554

20

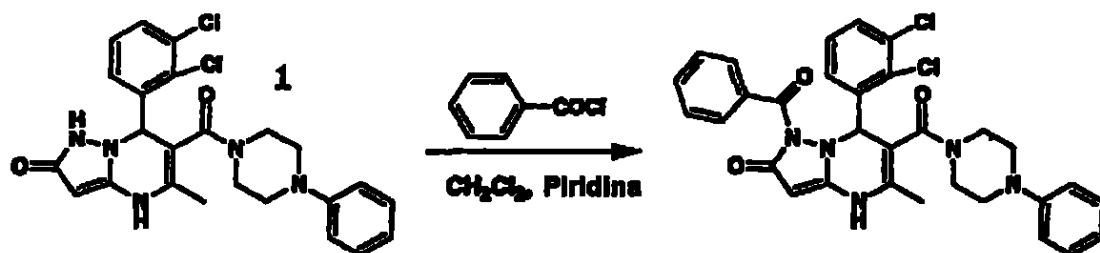
Ejemplo 421

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

25

**Método**

5



10

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el ejemplo 18, del método 2

15

Compuesto del título Se agregó cloruro de benzoilo (0 007 mL, 0 06 mmol) y piridina (0 008 mL, 0 10 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0 08 g, 0 17 mmol) en diclorometano (5 mL) Después de 1 hora, el TLC indicó que la reacción se completo La reacción se enfrió rápidamente con metanol y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con acetato de etilo hexanos al 80% para proporcionar 0 024 g del compuesto del título (al 81%) como un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS

4 6 x 50 mm, detección UV a 220 λ , gradiente 4 min
Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10%
con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA
al 0.1%), 4 mL/min Rt = 4.05, (86% puro) (M+H
5 588) HMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.08 (1H, s), 8.06
(1H, s), 7.51 (1H, m), 7.37 (2H, t, J = 8 Hz), 7.28
(1H, m), 7.18 (2H, m), 7.08 (1H, m), 6.9-6.7 (3H, m),
6.45 (1H, bs), 5.60 (1H, bs), 4.15-2.8 (6H, m), 2.20
(1H, bs), 1.88 (3H, s), 1.45 (1H, bs)

10

Ejemplos 422-431

15

Los compuestos de los Ejemplos 422-431,
mostrados en la tabla proporcionada abajo, se
20 prepararon en una manera similar a aquella descrita
en el Ejemplo 421

25

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
422		1-[[1-benzoyl-7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazole[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	588
423		1-[[1-Acetil-7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazole[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	526
424		1-[[7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1-(1-oxobutil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	554

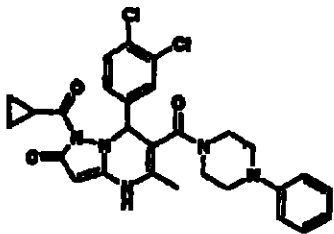
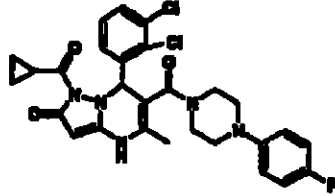
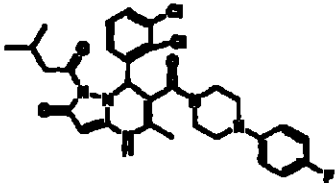
5

10

15

20

25

425		1-[[1-ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina	552
426		1-[[1-ciclopropil-carbonil-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	570
427		1-[[7-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(3-metil-1-oxobutil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	586

5

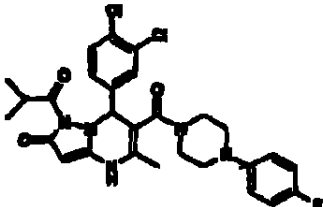
10

15

20

25

428		1-[[7-(2,3-Dicloro- fenil)-(2,2-dimetil-1- oxopropil)-1,2,4,7- tetrahidro-5-metil-2- oxopirazolo[1,5-a]piri- midin-6-il]carbonil]-4- fenilpiperazina	568
429		1-[[1-ciclopropil- carbonil)-7-(3,4-Di- clorofenil)-1,2,4,7- tetrahidro-5-metil-2- oxopirazol[1,5-a]piri- midin-6-il]carbonil]-4- (4-fluorofenil)- piperazina	570
430		1-[[1-Ciclobutil- carbonil-7-(3,4-Di- clorofenil)-1,2,4,7- tetrahidro-5-metil-2- oxopirazolo[1,5-a]piri- midin-6-il]carbonil]-4- (4-fluorofenil)- piperazina	584

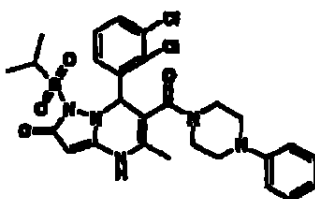
431		1-[[7-(3,4-Dicloro- fenil)-1,2,4,7- tetrahidro-5-metil-1- (2-metil-1-oxopropil)- 2-oxopirazolo[1,5-a]pi- rimidin-6-il]carbonil]- 4-(4-fluorofenil- piperazina	572
-----	---	--	-----

10

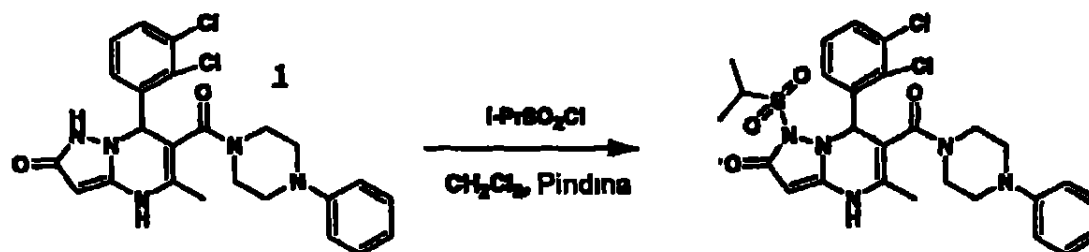
Ejemplo 432

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

15



20

Método

25

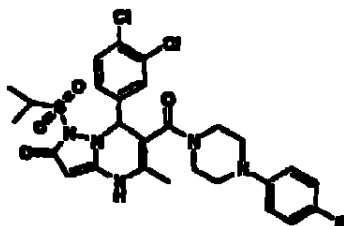
Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 12

5 **Compuesto del título** Se agregó cloruro de isopropilsulfonilo (0.11 mL, 0.97 mmol) y piridina (0.12 mL, 1.46 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0.234 g, 0.487 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a
10 temperatura ambiente. Después de 5 horas, el TLC indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió rápidamente con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con metanol/acetato de etilo al 5%
15 para proporcionar 0.095 g del compuesto del título (al 33%) como un sólido amarillo pálido. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min. Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al
20 0.1%), 4 mL/min. Rt = 3.57, (92% puro) (M+H 590)

Ejemplo 433

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

5



10

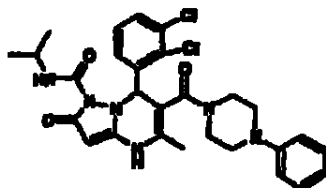
El compuesto del título se preparó en una
manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 432
(M+H) 608

15

Ejemplo 434

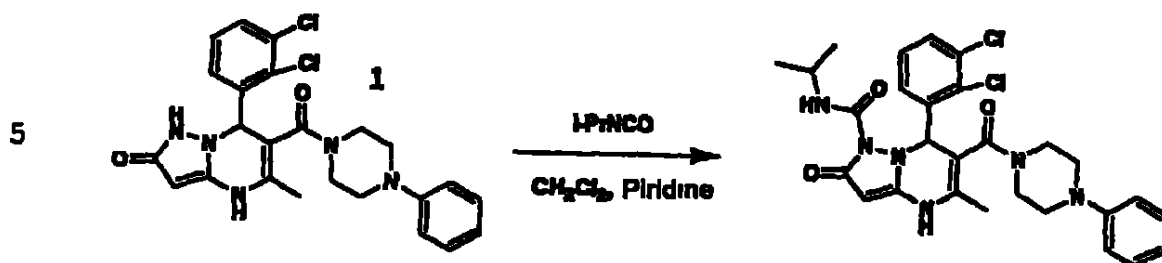
7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-
metiletil)-2-oxo-6-[(4-fenil-1-
piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-1(2H)-
carboxamida

20



25

Método



10 **Compuesto 1** El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

Compuesto del título Se agregó isocianato
15 isopropílico (0.034 mL, 0.35 mmol) y piridina (0.057 mL, 0.706 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0.170 g, 0.350 mmol) en diclorometano (50 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la TLC indicó que la
20 reacción se completó. La reacción se enfrió rápidamente con metanol y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con acetato de etilo/hexanos al 75% para proporcionar 0.027 g del compuesto del título (al 13%) como un
25 sólido blanco. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220

λ, gradiente 4 min Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.68, (95% puro) (M+H 569)

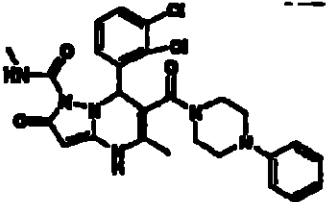
5

Ejemplos 435 y 436

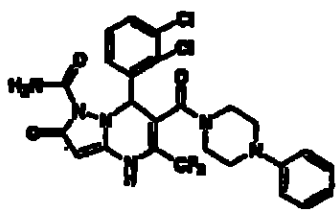
Los compuestos de los Ejemplos 435 y 436, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 434

15

20

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
435		7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-pipera-zinil)-carbonil]pir-azolo[1,5-a]pirimi-din-1(2H)-carboxa-mida	541

25

436		7-(2,3-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metil-2-oxo-6-[(4- fenil-1-pipera- zinil)carbonil]pir- azolo[1,5-a]pirimi- din-1(2H)-carboxa- mida	527
-----	---	---	-----

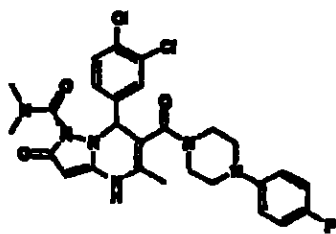
5

10

Ejemplo 437

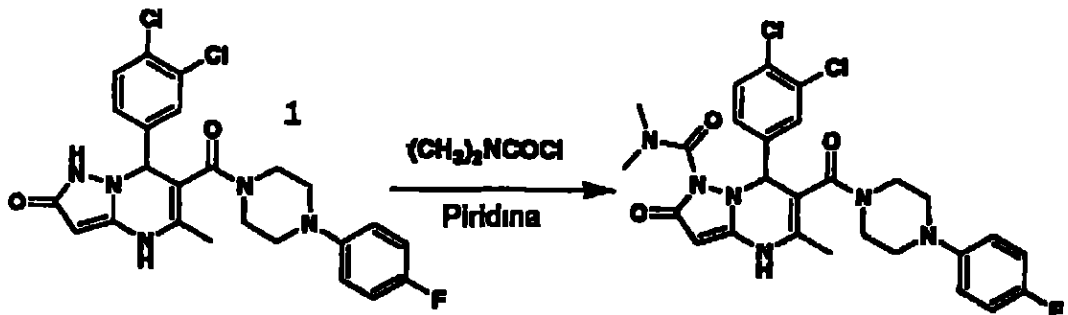
7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-N,N,5-trimetil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxamida

15



Método

20



25

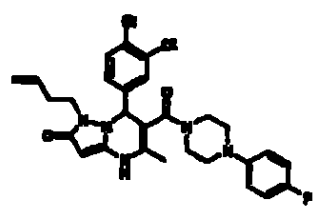
Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

5 Compuesto del titulo Se agregó cloruro de dimetilcarbamoilo (0.10 mL, 1.1 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0.52 g, 1.0 mmol) en pirimidina (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos, el baño enfriante se removió, y
10 la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con metano/acetato de etilo al 5%
15 para proporcionar 0.038 g del compuesto del titulo (al 6%) como un sólido blanco. LC/MS de fase inversa columna 4.6 x 33 TurboPack Pro YMC S5, detección UV a 220 nm, gradiente 2 min. Solvente B/A del 0-100% (Solvente A: MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%,
20 Solvente B: MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min. Rt = 1.97, 86% puro) MS (M+H 573)

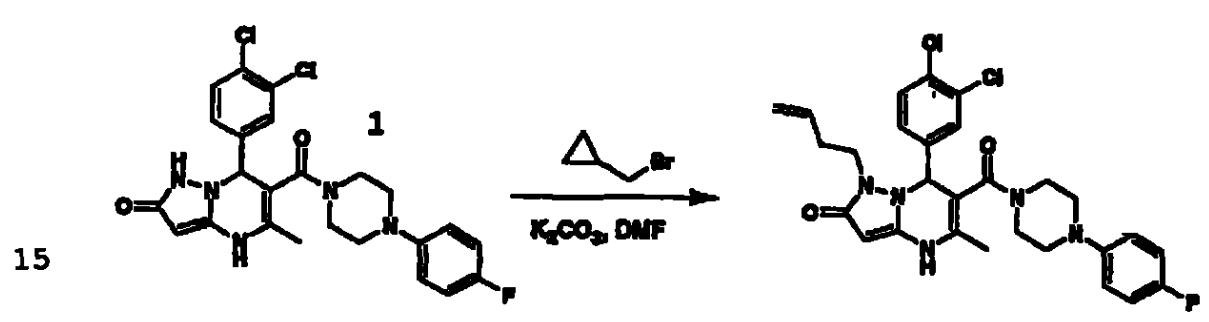
Ejemplo 438

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

5



10 Método



15

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del Método 2

20

Compuesto del título Se agregó
(Bromometil)ciclopropano (0.246 mL, 1.82 mmol) a una
mezcla del compuesto 1 (0.831 g, 1.66 mmol) y
carbonato de potasio (g, mmol) en dimetilformamida

25

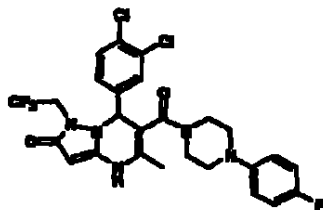
(10 mL) La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 horas La reacción se diluyó con acetato de etilo, transferido a un embudo separador, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con metanol/acetato de etilo al 5% para proporcionar 0.030 g del compuesto del título (al 3%) LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.99, (87% puro) (M+H 556)

15

Ejemplos 439 y 440

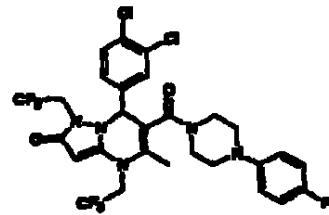
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-	1-[[7-(3,4-diclorofenil)-
1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-	1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-
2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-	2-oxo-1,4-bis(2,2,2-
etil)pirazolo-[1,5-	trifluoroetil)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-il]carbonil]-	a]pirimidin-6-il]carbonil]-
4-(4-fluorofenil)piperazina	4-(4-fluorofenil)piperazina

25



5

Ejemplo 439

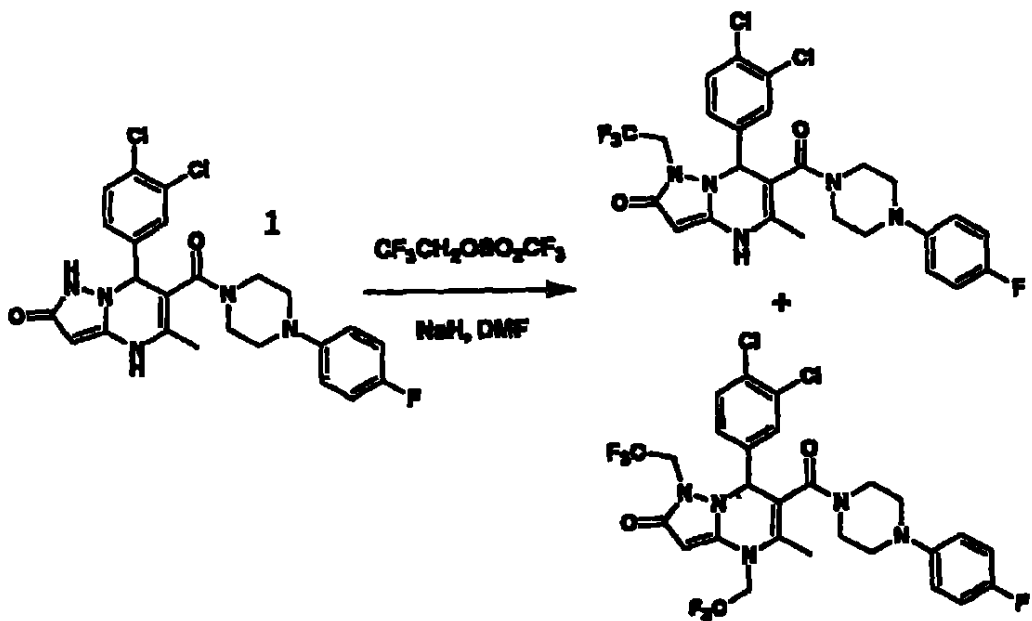


Ejemplo 440

Método

10

15



20

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

25

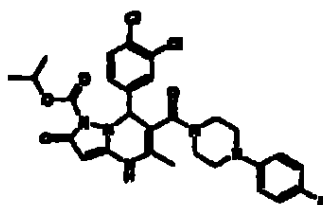
Compuestos del titulo Se agregó
trifluormetansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0 49
g, 2 1 mmol) a una solución del compuesto 1 (0 967 g,
1 93 mmol) en dimetilformamida (10 mL) Se agregó
5 hidruro de sodio (0 12 g, 2 89 mmol) La TLC
(metanol/acetato de etilo 10%) indicó el consumo del
compuesto 1 La mezcla resultante se diluyó con
acetato de etilo, se transfirió a un embudo
separador, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre
10 sulfato de sodio anhidro y se concentró El residuo
se purificó por cromatografía en gel de sílice,
elución con acetato de etilo seguido por 100% seguido
por metanol/acetato de etilo al 10% para dar una
mezcla de los compuestos del titulo Los compuestos
15 del titulo se separaron por columna HPLC YMC S5 ODS
20 X 100 mm preparativa de fase inversa, 25 mL/min,
gradiente 15 minutos, elución con solvente B/A de
50%-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al
0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0 1%)
20 Compuesto del ejemplo 439 Rt = 11 05 min, Compuesto
del ejemplo 440 Rt = 11 88 min Compuesto del Ejemplo
439 LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5
4 6 x 50, detección UV a 220 λ, gradiente 4 min
Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10%
25 con TFA al 0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA

al 0.1%), 4 mL/min Rt = 2.87 min, 95% puro) MS(M+H 584) Compuesto del Ejemplo 440 LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 4.6 x 50, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.25 min, 85% puro) MS(M+H 666)

Ejemplo 441

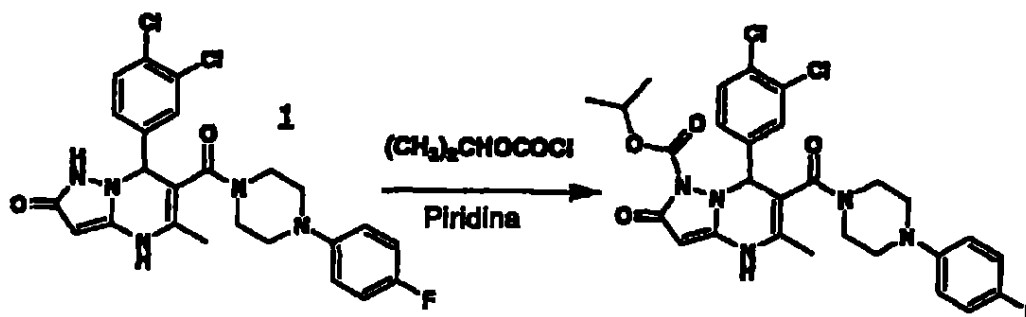
10 Ester 1-metiletilico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxílico

15



Método

20



25

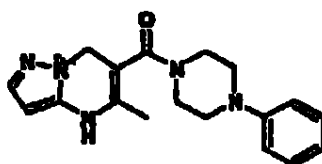
Compuesto 1 El compuesto 1 se prepara en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

5 Compuesto del título Se agregó cloroformato de isopropilo (1 0 mL, 1 0 mmol, en 1M de tolueno) a 0°C una solución del compuesto 1 (0 46 g, 0 92 mmol) en piridina (5 mL) La mezcla resultante se agitó a 0°C
10 por 30 minutos, se removió el baño enfriante Después de 2 horas se agregó metanol la mezcla se enfrió rápidamente y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice elución con metanol/acetato de etilo al 5% para proporcionar
15 0 057 g, del compuesto del título (al 11%) como un sólido rosado ligero LC/MS de fase inversa columna YMC S5 ODS 4 6 x 50, detección UV a 220 λ, gradiente 4 min Solvente B/A del 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90%
20 con TFA al 0 1%), 4 mL/min Rt = 3 67 min 95% puro) (M+H 573)

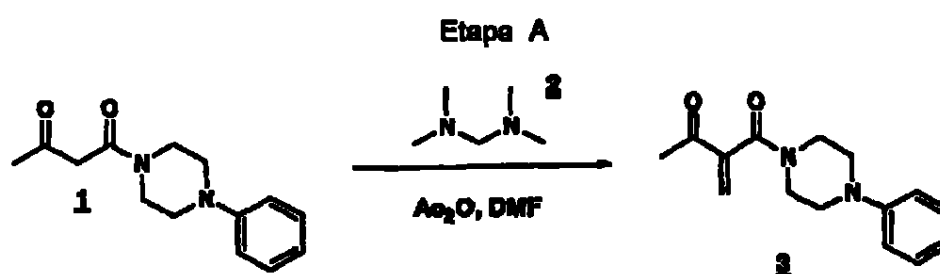
Ejemplo 442

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

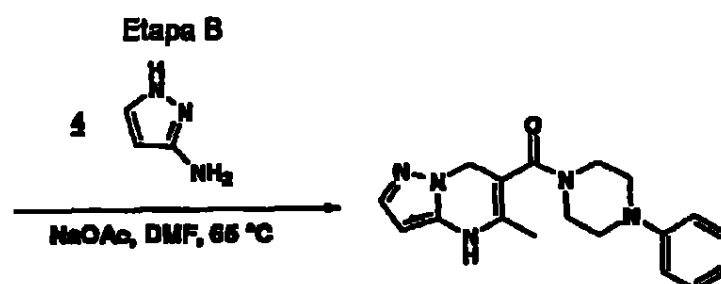
5

**Método**

10



15



20

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

25

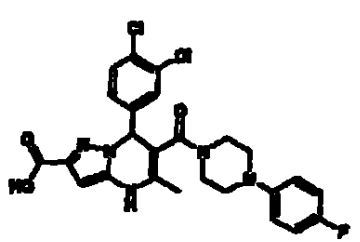
Etapa A Se agregó el compuesto 2 (0.6 mL, 4.4 mmol)

y anhídrido acético (0.83 mL, 8.8 mmol) a una solución del compuesto 1 (0.72 g, 2.9 mmol) en dimetilformamida (10 mL). La mezcla se dejó agitar durante la noche, se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con acetato de etilo/hexanos al 50% a acetato de etilo/hexanos al 100% para dar 0.290 g del compuesto 3 (rendimiento de 38%) como un jarabe incoloro (M+H 259).

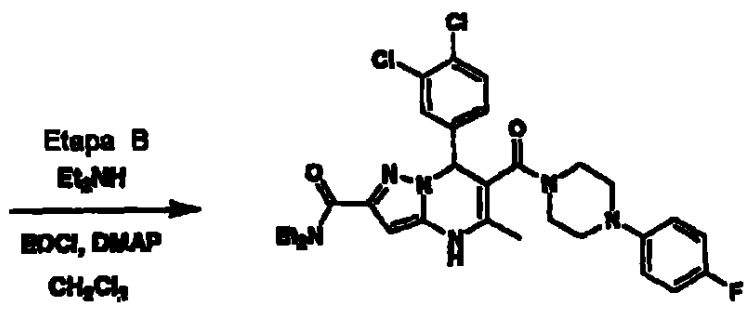
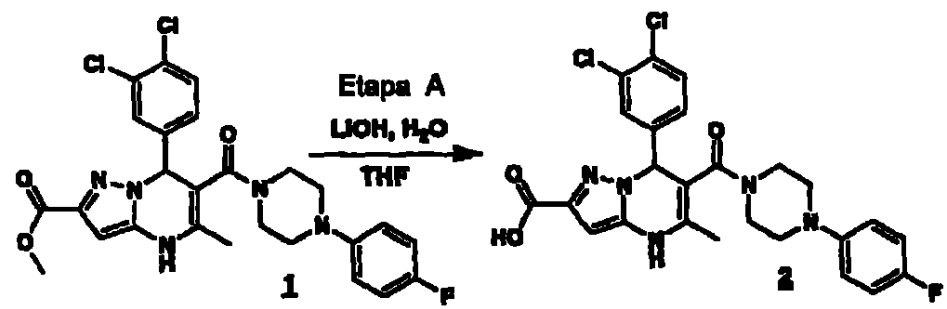
Etapas B y C La condensación del compuesto 3 y compuesto 4 como se describe en el Ejemplo 18, del Método 2 de la etapa C proporcionó el compuesto del título. LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min. Solvente B/A de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min. Rt = 1.96 min, (87% puro) (M+H 323).

Ejemplo 443

Acido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-
 piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-
 metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilico



Método



Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18 del método 2

5 **Etapa A** Se disolvió hidróxido de litio (0.43 g, 1.8 mmol) en agua (3 mL) y se agregó lentamente a temperatura ambiente a una solución del compuesto 1 en tetrahidrofurano (9 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La
10 TLC indicó que todo el compuesto 1 ha sido consumido. La mezcla se enfrió rápidamente por adición de resina Dowex ácida. Lo filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 0.41
15 g (86% de rendimiento) del compuesto 2 como un sólido amarillo ligero. LC/MS de fase inversa columna YMC S5 ODS 4.6 x 50, detección UV a 220 nm, gradiente 4 min. Solvente B/A de 0-100% (Solvente A: MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B: MeOH/H₂O al 90% con
20 TFA al 0.1%), 4 mL/min. Rt = 3.37 min, 96% puro). MS(M+H⁺ 530).

Etapa B Se agregó EDCI (0.025 g, 0.13 mmol), DMPA
25 (0.003 g, 0.02 mmol) a una solución del compuesto 2 (0.0508 g, 0.1 mmol) y dimetilamina (0.014 mL, 0.13 mmol).

mmol) en diclorometano (3 mL) La mezcla se agitó durante la noche La TLC indicó poco remanente de material iniciador El solvente se removió bajo presión reducida El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, elución con metanol/acetato de etilo al 5% para dar el compuesto del título como un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 4 6 x 50, detección UV a 220 λ , gradiente 4 min Solvente B/A de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.74 min, 91% puro) MS(M+H 585)

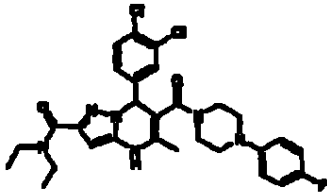
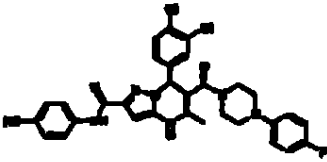
15

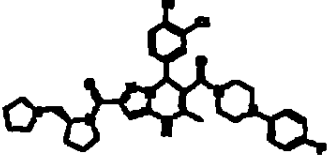
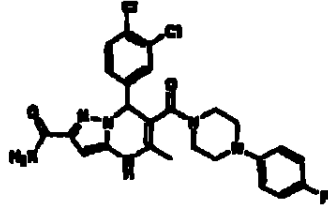
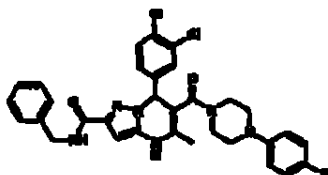
Ejemplos 444-449

Los compuestos de los Ejemplos 445-450, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 443

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
444		7-(3,4-Dicloro-fenil)-N,N-dietil-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-carbonil]-4,7-di-hidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]piri-midin-2-carboxamida	585
445		7-(3,4-Dicloro-fenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-pi-perazinil]-carbonil]-4,7-dihidro-N-(4-hidroxifenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida	621

5	446		666
10	447		529
20	448		619
25			

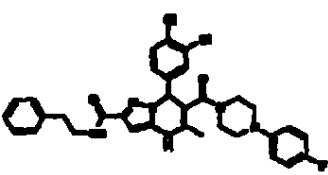
5

10

15

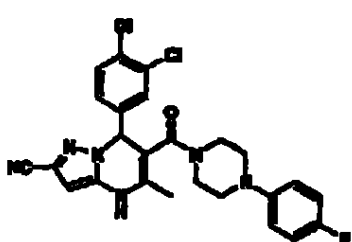
20

25

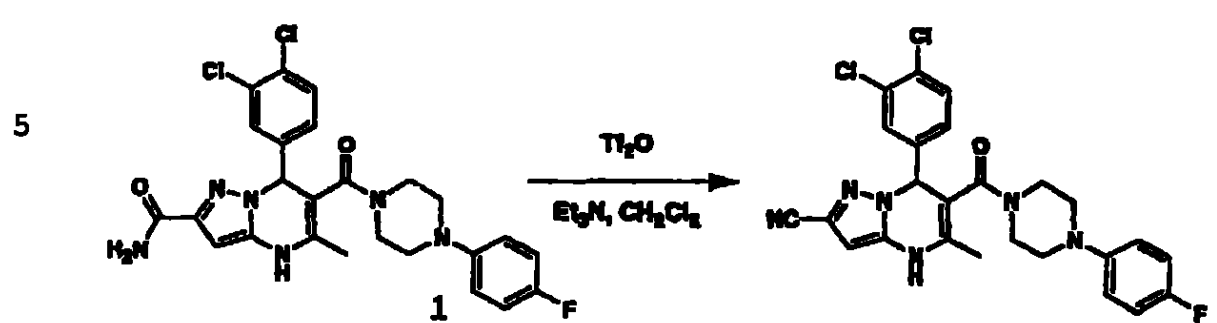
449		7-(3,4-Dicloro- fenil)-6-[[4-(4- fluorofenil)-1- piperazinil]-carbo- nil]-4,7-dihidro-5- metil-N-(2-fenil- etil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-2- carboxamida	633
-----	---	--	-----

Ejemplo 450

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



Método



10

Compuesto 1 El compuesto 1 (el compuesto del Ejemplo 447) se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 443

15

Compuesto del titulo Se agregó anhídrido triflico (0 036 mL, 0 21 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0 103 g, 0 19 mmol) y trietilamina (0 054 mL, 0 39 mmol) en diclorometano (5 mL)

20

Después de 10 min, la TLC (metanol/acetato de etilo al 5%) indicó que el compuesto 1 permaneció Adicionalmente se agrega anhídrido triflico (0 036 mL, 0 21 mmol) y trietilamina (0 054 mL, 0 39 mmol)

25

Después de 10 min, la TLC metanol/acetato de etilo al 5%) indicó que el compuesto 1 permaneció La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por unos 30 minutos adicionales La reacción se vertió en

bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con
diclorometano Los extractos se combinaron, se
secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se
concentró El residuo resultante se purificó por
5 cromatografía en gel de sílice, elució con
metanol/acetato de etilo al 2% para 0.018 g
(rendimiento al 19%) del compuesto del título como un
sólido blanco LC/MS de fase inversa columna YMC S5
4.6 x 33, detección UV a 220 λ , gradiente 2 min
10 Solvente B/A de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10%
con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA
al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.60 min, 81% puro) MS(M+H
511)

15

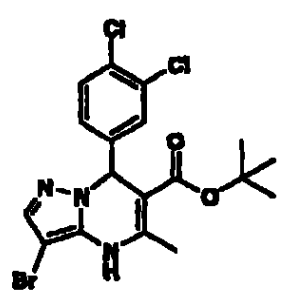
Ejemplo 451

20

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-bromo-7-(3,4-
diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidina-6-carboxílico

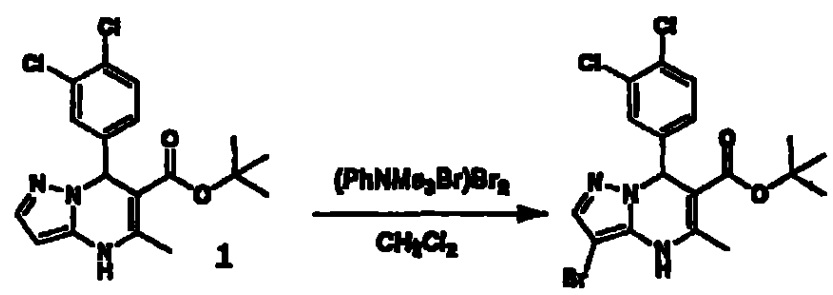
25

5



10

Método



15

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 4

20

Compuesto del titulo Se agregó tribromuro de feniltrimetilamonio (0 057 g, 0 14 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0 05 g, 0 13 mmol) en diclorometano (2 mL) La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas El solvente se

25

removió bajo presión reducida El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (Analtech, gel de

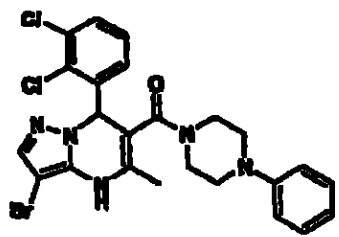
sílice, 20 x 20 cm, 100 μ) Elución con
 acetona/hexano al 25% proporciona 0.047 g
 (rendimiento del 79%) del compuesto del título como
 un sólido blanco LC/MS de fase inversa columna
 5 Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, detección UV a
 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A del 0-100%
 (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con H₃PO₄ al 0.2%,
 Solvente B MeOH/H₂O al 90% con H₃PO₄ al 0.2%), 4
 mL/min Rt = 4.67 min, (95% puro). LC/MS de fase
 10 inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm,
 detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A
 de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al
 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%),
 4 mL/min Rt = 4.19 min, MS (EM, M+1 458) HMR
 15 (CDCl₃, 400 MHz) 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H,
 d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 2.2 y
 8.4 Hz), 6.38 (1H, s), 6.27 (1H, s), 2.53 (3H, s),
 1.36 (9H, s)

20

Ejemplo 452

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

5



El compuesto del Ejemplo 452 se preparo en
una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo
451 (M+H) 547

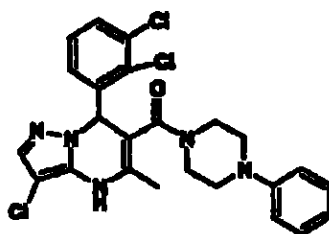
15

Ejemplo 453

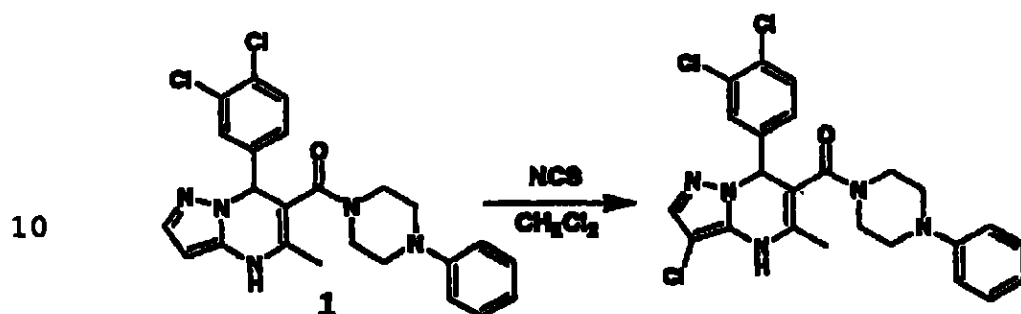
1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
fenilpiperazina

20

25



5

Método

10

15 **Compuesto 1** El compuesto 1 se preparó en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 18, del método 2

20 **Compuesto del título** Se agregó N-clorosucinimida (0 0102 g, 0 076 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0 0343 g, 0 073 mmol) en diclorometano (4 mL) La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas El solvente se removió bajo presión reducida El residuo resultante se purificó
25 por TLC preparativa (Analtech, gel de sílice, 20 x 20 cm, 100 μ) Elución con acetona/hexano al 50%

proporcionando 0.0287 g (rendimiento de 77%) del compuesto del título como un aceite amarillo el cual se solidificó después de reposar HPLC de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 5 detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con PPA al 0.2%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con PPA al 0.2%), 4 mL/min Rt = 4.21 min, (91% puro) LC/MS de fase inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10 detección UV a 220 nm, gradiente 4 min Solvente B/A de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al 0.1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0.1%), 4 mL/min Rt = 3.72 MS (EM, M+1 501)

15

Ejemplos 454-463

Los compuestos de los Ejemplos 454-463, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se prepararon en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 453 20

El ejemplo 456 se obtuvo a partir del enantiómero B sólo del Ejemplo 30, y el Ejemplo 457 se obtuvo a partir del enantiómero A sólo del Ejemplo 29 Columna AD Chiralpak (4.6 x 250 mm) elución con 25 isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina al 1% a 1 mL/min), detección UV a 254 nm, Ejemplo 456

Rt = 5 9 min, >99% ee, Ejemplo 457 Rt = 6 3 min,
> 99% ee

5 El Ejemplo 458 se obtuvo a partir del
enantiómero A sólo del Ejemplo 51, y el Ejemplo 459
se obtuvo a partir del enantiómero B sólo del Ejemplo
52 Columna OD Chiralcel (4 6 x 250 mm), elución con
isopropanol/hexanos al 30% conteniendo trietilamina
al 0 1% a 1 mL/min), detección UV a 254 λ, Ejemplo
458 Rt = 7 8 min, > 99% ee Ejemplo 459 Rt = 8 4 min,
10 > 99% ee

El ejemplo 460 se obtuvo a partir del
enantiómero A sólo del Ejemplo 169, y el Ejemplo 461
se obtuvo a partir del enantiómero B sólo del ejemplo
168 Columna AD Chiralpak (4 6 x 250 mm), elución con
15 isopropanol/hexanos al 20% conteniendo trietilamina
al 0 1% a 1 mL/min), detección UV a 254 λ, Ejemplo
461 Rt = 9 2 min, > 99% ee Ejemplo 460 Rt = 9 4 min,
> 99% ee

20 El ejemplo 462 se obtuvo a partir del
enantiómero A sólo del Ejemplo 81, y el Ejemplo 463
se obtuvo a partir del enantiómero B sólo del Ejemplo
82 Columna AD Chiralpak (4 6 x 250 mm), elución con
isopropanol/hexanos al 20% conteniendo trietilamina
25 al 0 1% a 1 mL/min), detección UV a 254 λ, Ejemplo
462 Rt = 8 25 min, > 99% ee Ejemplo 463 Rt = 8 28

min, > 99% ee

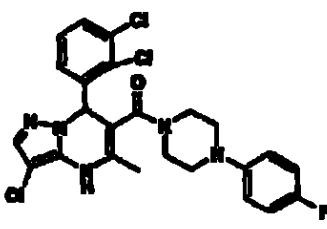
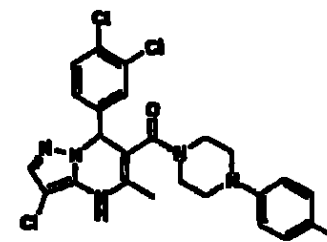
5

10

15

20

25

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

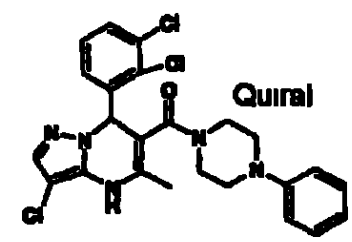
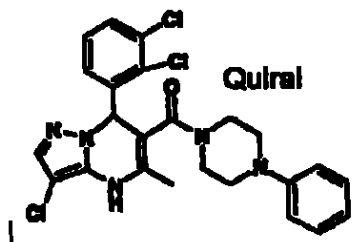
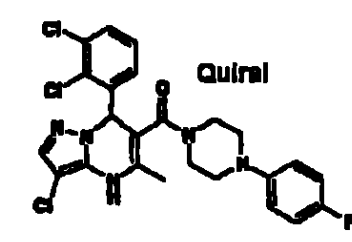
5

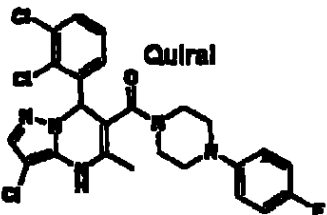
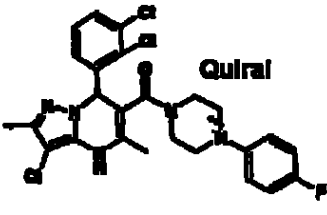
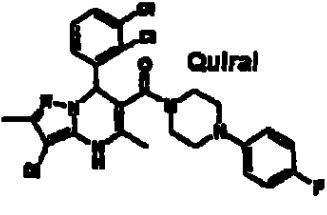
10

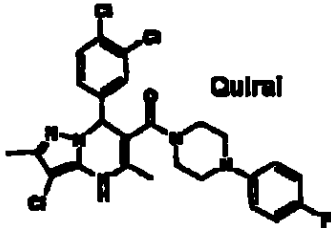
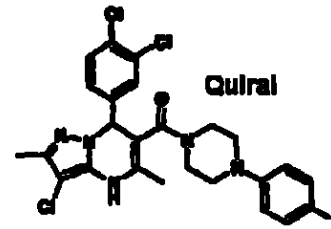
15

20

25

456		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-fenilpiperazina, enantiómero B	502
457		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-fenilpiperazina, enantiómero A	502
458		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enetiómero A	520

5	459		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B	520
10	460		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A	534
20	461		1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, eantiómero B	534
25				

5	462	 Quiral	534
10	463	 Quiral	534
15			

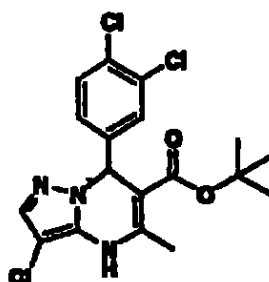
20

Ejemplo 464

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

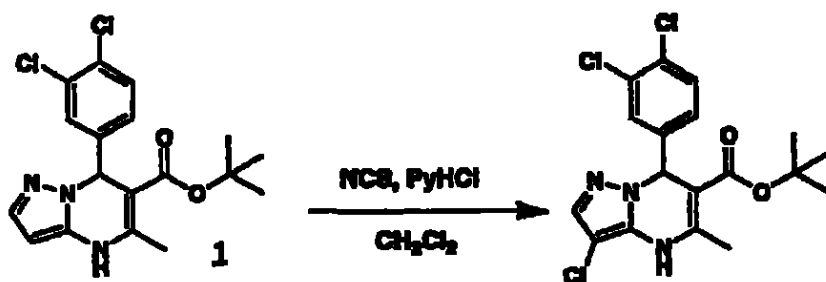
25

5



Método

10



15

Compuesto 1 El compuesto 1 se preparo como se describe en el Ejemplo 4

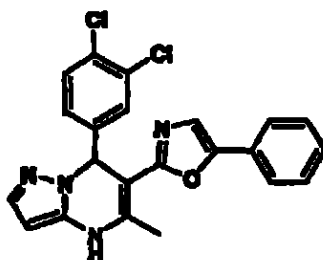
20

Compuesto del titulo Se agregó clorhidrato de piridina (0 020 g, 0 173 mmol) a 0°C a una solución del compuesto 1 (0 060 g, 0 158 mmol) en diclorometano (4 mL) Después de 2 minutos, se agregó N-clorosucinimida (0 0231 g, 0 174 mmol) La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

por 13 horas El solvente se removió bajo presión
reducida El residuo resultante se purificó por TLC
preparativa (Analtech, gel de sílice, 20 x 20 cm, 100
μ) Elución con acetona/hexanos al 20% proporcionado
5 0 0092 g (rendimiento de 14%) del compuesto del
título como un aceite amarillo HPLC de fase inversa
columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, detección
UV a 220 λ, gradiente 4 min Solvente B/A de 0-100%
(Solvente A MeOH/H₂O al 10% con PPA al 0 2%,
10 Solvente B MeOH/H₂O al 90% con PPA al 0 2%), 4
mL/min Rt = 4 61 min, (94% puro) LC/MS de fase
inversa columna Ballistic YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm,
detección UV a 220 λ, gradiente 4 min Solvente B/A
de 0-100% (Solvente A MeOH/H₂O al 10% con TFA al
15 0 1%, Solvente B MeOH/H₂O al 90% con TFA al 0 1%),
4 mL/min Rt = 4 71 min, MS (EM, M+1 414) HMR
(CDCl₃, 400 MHz) 7 37 (1H, s), 7 36 (1H, d, J = 1 7
Hz), 7 36 (1H, d, J = 8 4 Hz), 7 12 (1H, dd, J = 2 0
y 8 4 Hz), 6 45 (1H, brs), 6 24 (1H, s), 2 52 (3H,
20 s), 1 36 (9H, s)

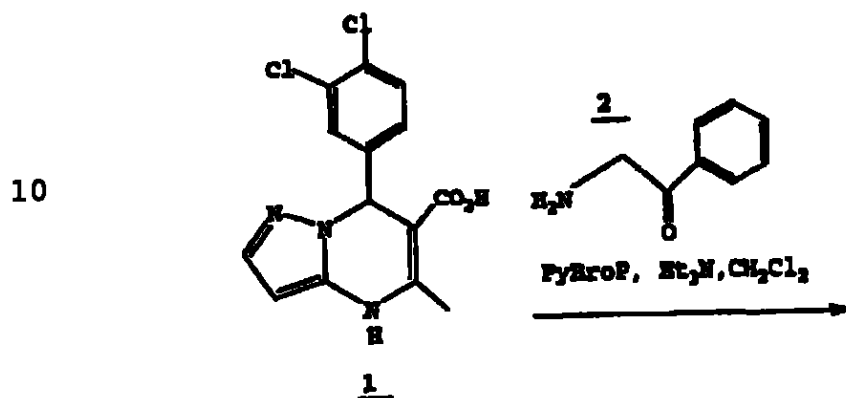
Ejemplo 465

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-
25 2-oxazolillo)pirazolo[1,5-a]pirimidina



5

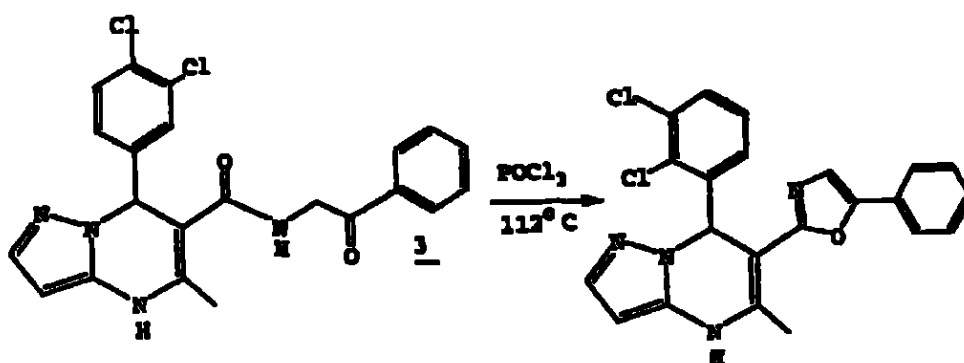
Método



10

15

20



Compuesto 1 El compuesto 1 se sintetizó como se describe en el Ejemplo 16

25

- Compuesto 3 El compuesto 1 (200 mg, 0.62 mmol) se suspendió en 2 mL de diclorometano. Se agregó trietilamina (300 µL, 2.2 mmol) y 2-aminoacetofenona 2 (116 mg, 0.68 mmol) seguido por hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (312 mg, 0.68 mmol). Todos los sólidos se disolvieron después de la adición de PyBrOP y la reacción se agitó por 4 horas. La mezcla se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, elución con acetona, hexano al 40% para un rendimiento de 106 mg (al 39%) de un sólido rosado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.180-1.48-1.6, ¹H COSY (400 MHz, CD₃OD), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), HPLC > 99% a 4.0 min (columna YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, metanol al 10-90%, agua con ácido fosforico al 0.2% con gradiente de 4 min, 4 mL/min, detección UV a 220 nm).
- 20 Compuesto del título La amida 3 (100 mg, 0.22 mmol) se disolvió en 2 mL de oxicloruro fosforoso y se calentó a 112° por 2 horas. La mezcla se enfrió rápidamente en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se removió para proporcionar 339 mg de un aceite marrón. El aceite se

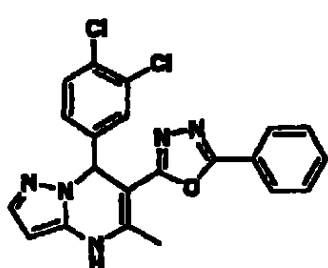
purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, elución con acetona, hexano al 20-40% para rendir 50 mg (al 51%) del compuesto del título como un polvo blanco p f 229-231°, ¹H NMR (400 MHz, CD3OD), MS (ESI) m/z 423 (MH+), HPLC > 99% a 4.7 min (columna YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, metanol al 10-90%, agua con ácido fosforico al 0.2% de gradiente 4 min, entonces se conserva a 90% de metanol, agua, 4 mL/min, detección UV a 220 nm)

10

Ejemplos 466-469

Los compuestos de los Ejemplos 466-473, mostrados en la tabla proporcionada abajo, se preparan en una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 465

15

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
466		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina	424

20

25

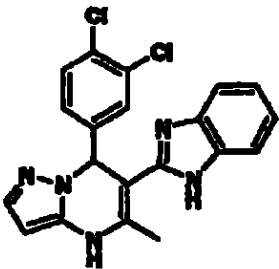
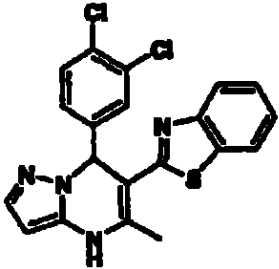
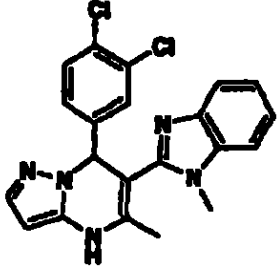
5

10

15

20

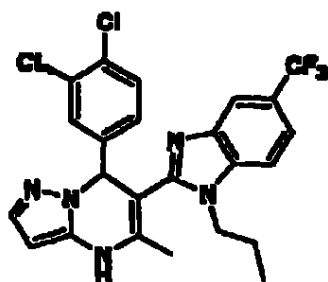
25

467		6-(1H-Benzimidazol-2-yl)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	396
468		6-(2-Benzotiazolil)-7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina	413
469		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina	410

Ejemplo 470

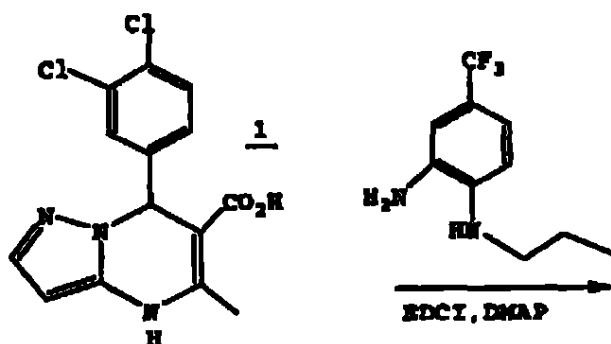
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[5-(trifluorometil)-1-propil-1H-benzimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina

5

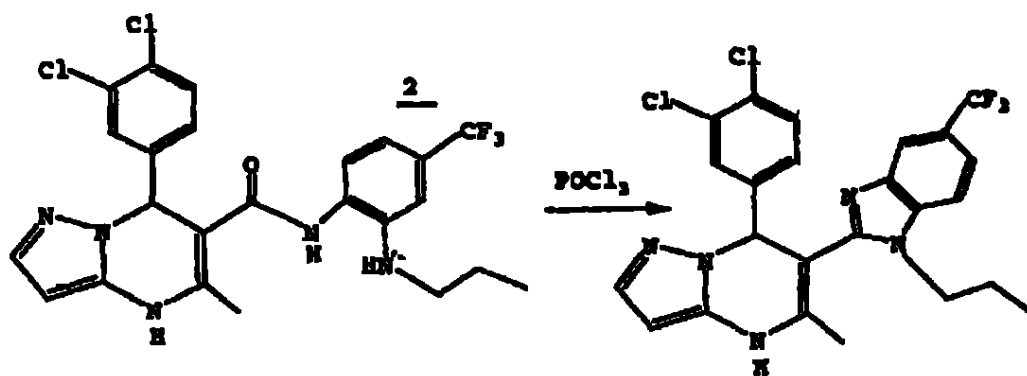


Método

10



15



20

Compuesto 2 A una solución del ácido 1, preparada
 como se describe en el Ejemplo 16, (0 15 g, 0 463
 mmol), 2-(n-propilamino)-5-trifluorometilánilina
 (0 141 g, 0 648 mmol) y se agregó DMAP (5 mg, cat)
 EDCI (0 124 g, 0 0648 mmol) y la solución se agitó a

temperatura ambiente por 2 horas La reacción se
trato con bicarbonato de sodio saturado, la solución
orgánica se secó con sulfato de magnesio y el
solvente se evaporó El producto crudo 2 se usó sin
5 purificación adicional

Compuesto del título El compuesto 2 se disolvió en
oxicloruro fosforoso (4 mL) y se calentó a 80°C por
10 4 horas La TLC indicó que la reacción no se
completo Adicionalmente se agregó oxicloruro
fosforoso (2 mL) y la mezcla se calentó por 2 horas y
entonces se dejó a temperatura ambiente durante la
noche La mezcla entonces se enfrió rápidamente en
15 hielo, hecho básicamente con hidroxido de amino, y se
extrajo con acetato de etilo Los extractos se
secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron
El producto crudo se purificó por cromatografía de
fase inversa preparativa (columna YMC PACK ODSA S3 20
20 x 100 mm, metanol 50 -100, agua con TFA al 0.1%
gradiente sobre 10 min , 20 mL/min , detección uv a
220 nm) Las fracciones apropiadas se evaporaron, el
residuo se dividió entre bicarbonato de sodio
saturado y acetato de etilo, la solución orgánica se
25 secó y el solvente se removió bajo vacío dando el
producto (27 mg, al 11.5%) como un cristal bronceado

u obscuro [M+H]⁺ m/z 506 HPLC 91 1% A 4 6 min
(columna YMC S5 ODS 4 6 x 50 mm, metanol al 10-90%,
aguis con ácido fosfórico al 0 2% gradiente sobre 4
min , 4 mL/min , detección uv a 220 nm)

5

Ejemplos 471-482

10 Los compuestos de los Ejemplos 471-482,
mostrados en la tabla proporcionada abajo, se
prepararon de una manera similar a aquella descrita
en el Ejemplo 470

15 La resolución HPLC del Ejemplo 480, columna
Chiralcel OD (50 X 500 mm), elución con
isopropanol/hexanos al 25% conteniendo trietilamina
al 0 1% a 50 mL/min), detección UV a 254 λ
proporcionando enantiómeros A (Ejemplo 481) y B
20 (Ejemplo 482) Columna Analytical Chiralcel OD (4 6 X
250 mm) elución con isopropanol/hexanos al 25%
conteniendo trietilamina al 0 1% a 1 mL/min),
detección UV a 254 λ, enatiómero A Rt = 7 2 min, >
99% ee Enantiómero B Rt = 10 0 min, > 99% ee

25

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H)
471		6-(5-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7-(3,4-Diclorofenil)-4,7dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	404
472		1-([7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-1H-bencimidazol-2-yl)]pirazolo[1,5-a]pirimidina	410
473		1-([7-(2,3-Diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-yl)]pirazolo[1,5-a]pirimidina	410
474		7-(3,4-Diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazol[1,5-a]piridin-3-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina	510

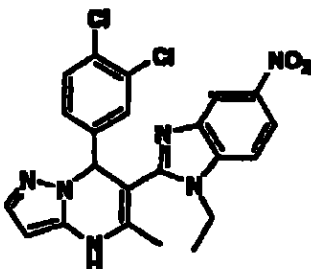
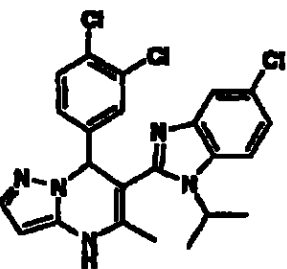
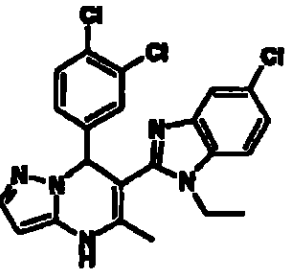
5

10

15

20

25

475		7-(3,4-Dichloro- fenil)-6-(1-etil-5- nitro-1H-bencımı- dazol-2-ıl)-4,7- dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidina	469
476		6-[5-cloro-1-(1- metiletıl)-1H- bencimidazol-2-ıl)- 7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidina	472
477		6-(5-cloro-1-etıl- 1H-bencimidazol-2- ıl)-7-(3,4-Dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-metilpirazolo[1,5- a]pirimidina	458

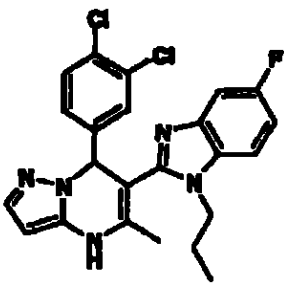
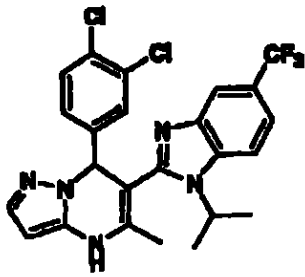
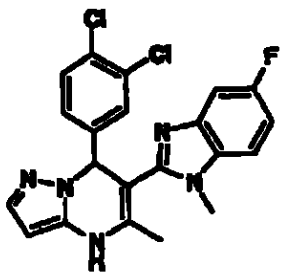
5

10

15

20

25

478		7-(3,4-Dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-propil-1H-benci-midazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	456 35
479		7-(3,4-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(1-metiletil)-5-(tri-fluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina	506
480		7-(3,4-Dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benci-midazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	428

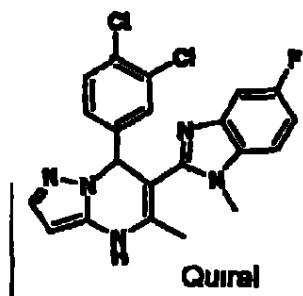
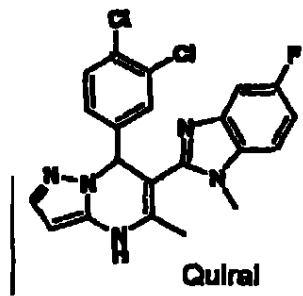
5

10

15

20

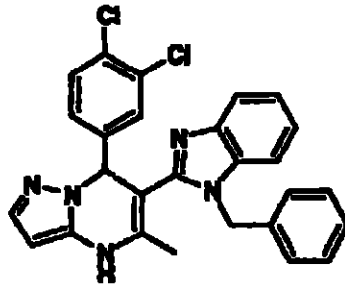
25

481	 Quiral	7-(3,4-Dicloro- fenil)-6-(5-fluoro- 1-metil-1H- bencimidazol-2-il)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidina, enantiómero A	428
482	 Quiral	7-(3,4-Dicloro- fenil)-6-(5-fluoro- 1-metil-1H- bencimidazol-2-il)- 4,7-dihidro-5-metil- pirazolo[1,5- a]pirimidina, enantiómero B	428

Ejemplo 483

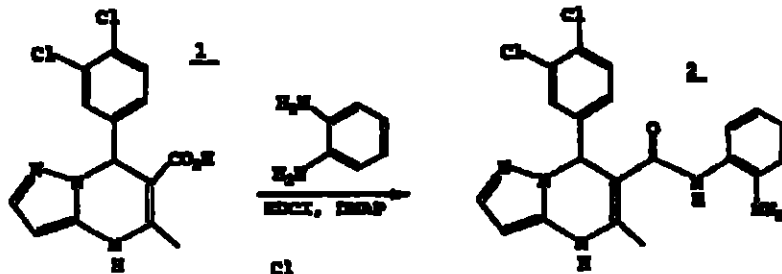
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina

5

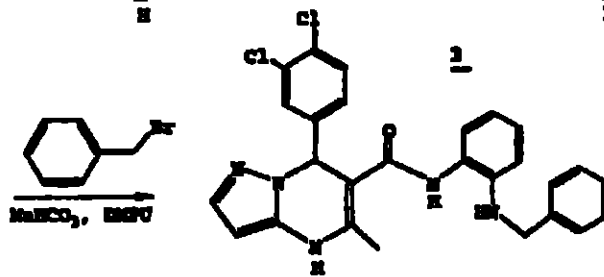


Método

10

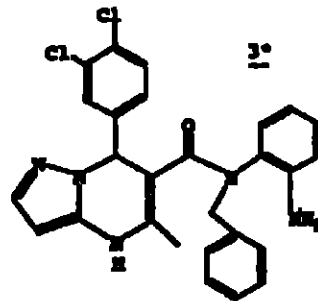


15

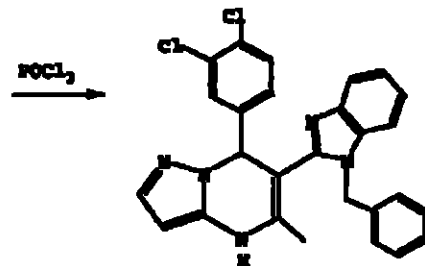


or

20



25

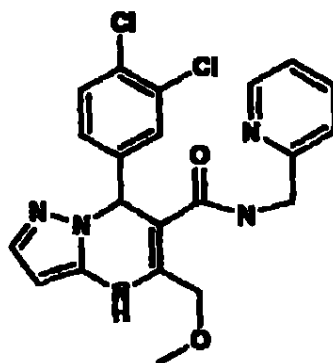


Compuest 1 Preparado como se describe en el Ejemplo 16

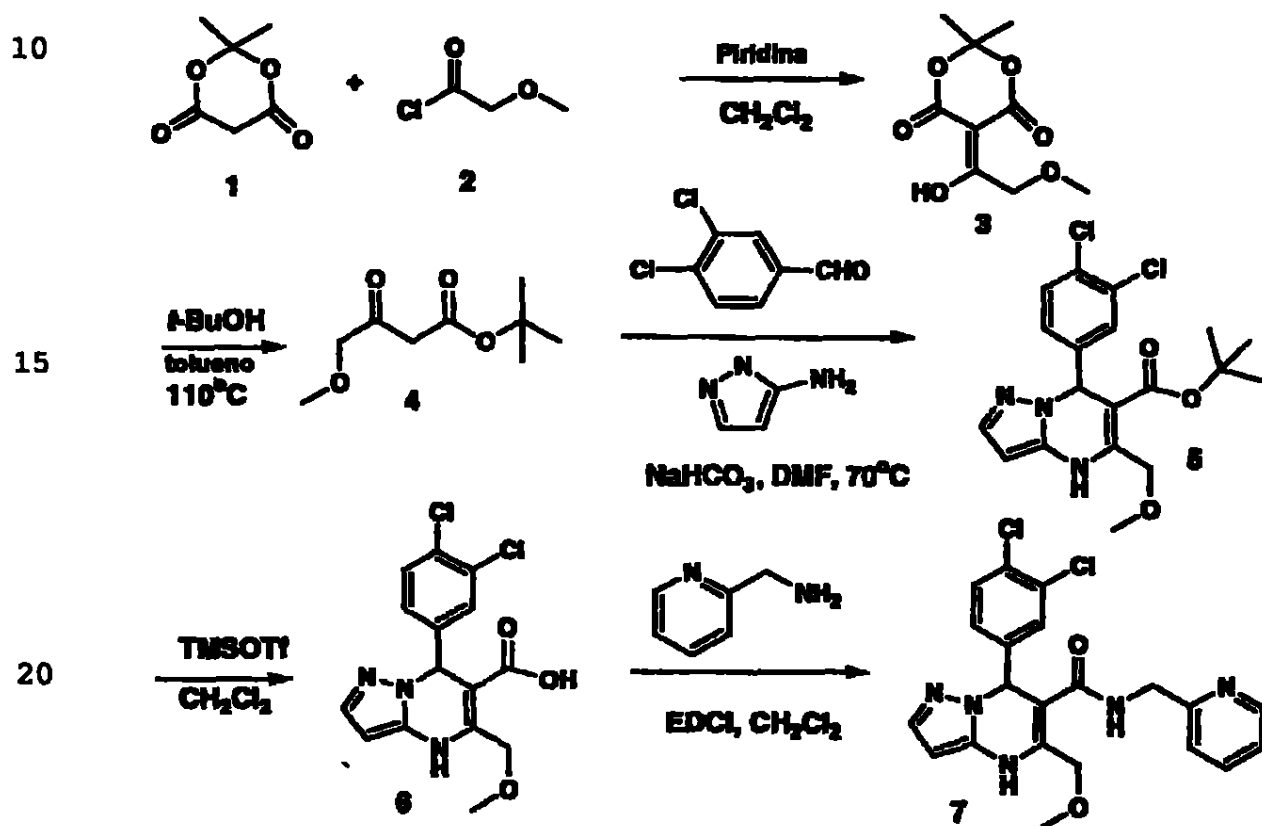
Compuesto 2 Preparado a partir del compuesto 1 y
5 fenilenediamina en una manera similar a aquella
descrita en el Ejemplo 470

Compuesto 3 Una suspensión de 2 (50 mg 0.121 mmol),
NaHCO₃ (50 mg, 0.6 mmol) y bromuro de bencilo (20 mg,
10 0.121 mmol) en DMPU (0.5 mL) se agitó a temperatura
ambiente durante la noche Otro equivalente de
bromuro de bencilo se agregó completando la reacción
La suspensión se dividió entre agua y acetato de
etilo, la fase orgánica se secó (MgSO₄), y el
15 solvente se evaporó El residuo se cromatografió
instantáneamente a través de sílice, elución con
hexano-acetona 2:1 para proporcionar cualquiera o
ambos de los compuestos 3 y 3* (no se determinó
exactamente la estructura) (24.8 mg, al 41%) como un
20 sólido blanco P f 135-140, [M+H]⁺ m/z 504, HPLC al
100% a 4.4 min (columna YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm,
metanol al 10-90%, agua con ácido fosfórico al 0.2%
gradiente sobre 4 min, 4 mL/min, detección uv a 220
nm)

25



Esquema.



Síntesis de 3 Una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (acetona, hexano) recristalizada (1,250 g, 1735 mmol) en diclorometano (350 mL) se trató con piridina (27.4 g, 346.9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -5.1°C. A esta solución agitada se agregó una solución de cloruro de metoxiacetilo (2,207 g, 1908 mmol) en diclorometano (150 mL) durante 150 minutos, manteniendo la reacción por debajo de 15°C. La mezcla resultante se tornó naranja y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se dejó calentar a 17.5°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se tornó marrón y se disolvieron los sólidos. Después el TLC (acetato de etilo al 100%) mostró que la reacción se completó, la reacción se enfrió rápidamente con 3.7% de ácido clorhídrico acuoso (500 mL) y las capas acuosas se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. El solvente se removió. El aceite resultante se seco en alto vacío a peso constante para dar 3 (33.11 g) en 88.3% de rendimiento.

Síntesis de 4 A una solución de 3 (33.1 g, 153 mmol) en 100 mL de tolueno se agregó 2-metil-2-propanol

(100 mL, 1.05 mol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 1.5 horas la reacción se concentró para dar **4** (30.2 g) en rendimiento al 100%.

5

Síntesis de 5 A la solución de β -cetoéster **4** (30.2 g, 160.6 mmol) en dimetilformamida (120 mL) se agregó 3,4-diclorobenzaldehído (28.13 g, 160.6 mmol), seguido por 3-aminopirazol (14.7 g, 176.7 mmol),
10 después, carbonato de hidrógeno de sodio (54 g, 642.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 48 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 35°C y se transfirió en agua con rápida agitación (1.5 L) a temperatura ambiente. El sólido
15 blancuzco resultante se filtró. El sólido filtrado se suspendió en agua (1 L) y se filtró nuevamente. La pasta húmeda (165 g) se disolvió en acetato de etilo (1 L), dando una mezcla de dos fases. La mezcla se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL).
20 La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se removió. El material crudo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente para dar **5** (22.6 g, 34.3%) como un polv
25 blanco.

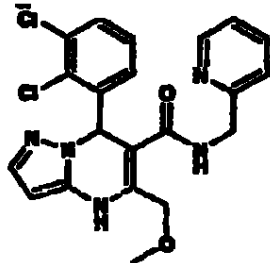
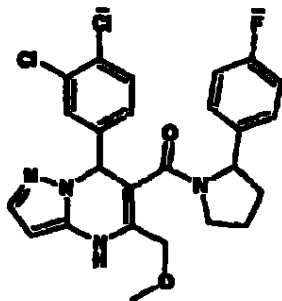
Síntesis de 6. A una solución de éster ter-butílico de dihidropiridina 5 (10.13 g, 24.7 mmol) en diclorometano (150 mL) se agregó una solución de trimetilsililtrifluorometanosulfonato (11 g, 49.5 mmol) en diclorometano (11 mL). Después de 1 hora, se agregó hexano (300 mL) lentamente y la reacción se concentró a 250 mL. El producto formó una goma y el sobrenadante se decantó. Se agregó hexano (250 mL) y la mezcla se dejó agitar por 1 hora. La goma ha solidificado y formado un polvo. El sobrenadante se decantó nuevamente y se agregaron adicionalmente 250 mL de hexano. La mezcla se agitó por 10 minutos y se filtró. La pasta húmeda resultante se lavó con hexano (250 mL) y resultó un polvo blancuzco fino 6 el cual se dejó para secado por succión.

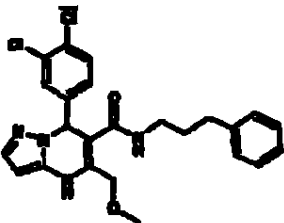
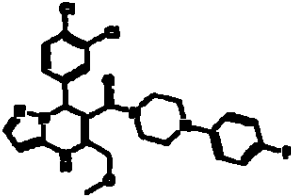
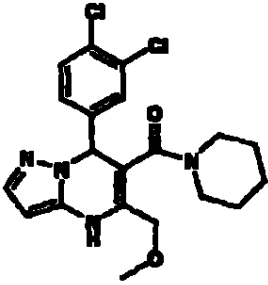
Síntesis de 7. A una suspensión de ácido de hidropiridina 6 (100 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó EDCI (76 mg, 0.39 mmol), seguido por una solución de 2-piridilmetilamina (32.4 mg, 0.39 mmol) en diclorometano (1 mL). Después de 2.5 horas, la reacción se concentró a sequedad y la mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título (90 mg,

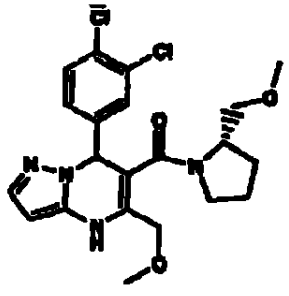
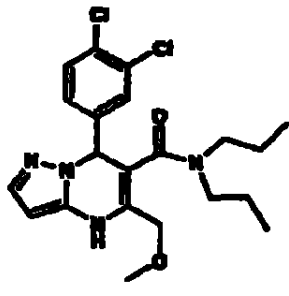
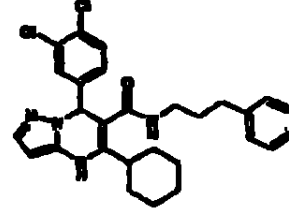
72.4%) como un polvo blancuzco Espectro de Masa m/z
(M+Na)⁺ 466

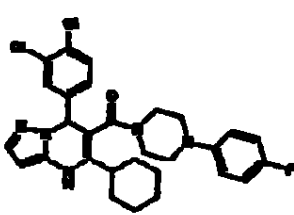
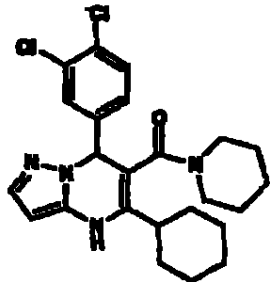
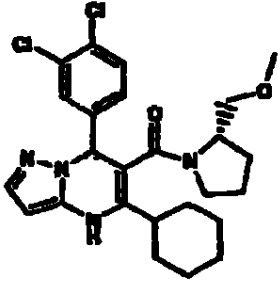
Ejemplos 485-496

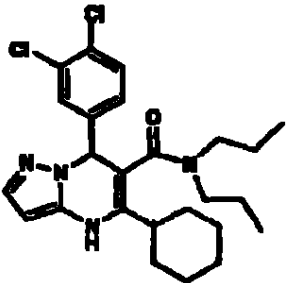
5 Los siguientes compuestos se prepararon por
el método descrito en el ejemplo 484

Ejemplo No	Estructura	Nombre	Espectro de Masa
485		7-(2,3-Dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(2-piridinil-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	444 (M+H) ⁺
486		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina	501 (M+H) ⁺

487		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-(metoximetil)-N- (3-fenil- propil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	471 (M+H) ⁺
488		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-(metoxi- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]-4-(4- fluoro- fenil)piperazina	516 (M+H) ⁺
489		1-[[7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-(metoxi- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- il]carbonil]piperi- dina	421 (M+H) ⁺

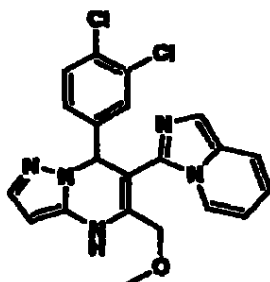
490		(2S)-1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	451 (M+H) ⁺
491		7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	437 (M+H) ⁺
492		5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	509 (M+H)

493		1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	554 (M+H)
494		1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina	459 (M+H)
495		(2S)-1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	489 (M+H)

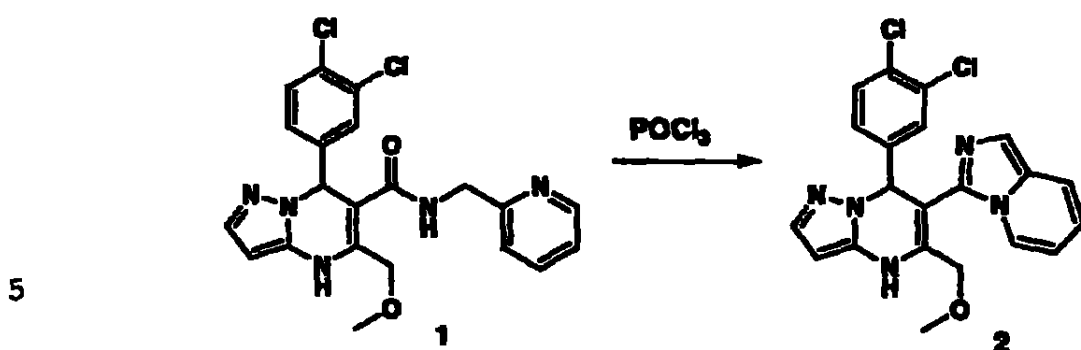
496		5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	475 (M+H)
-----	---	--	-----------

Ejemplo 497

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



Esquema



Síntesis de 1. La síntesis 1 se describe en el
Ejemplo 484

10

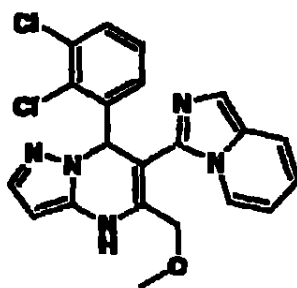
Síntesis de 2. El compuesto del título se sintetizó
en una manera descrita en el Ejemplo 465. El producto
se purificó por TLC preparativa en metanol al 10% en
diclorometano Espectro de Masa m/z $(M+H)^+$ 426

15

Ejemplo 498

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

25



5

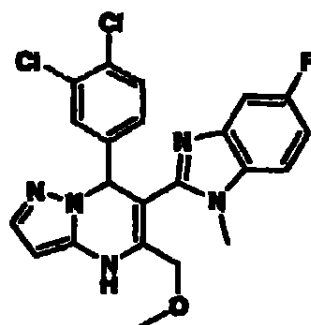
El compuesto del título se sintetizó en una
manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 49/
Espectro de Masa m/z $(M+H)^+$ 426

10

Ejemplo 499

15

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



20

25

Partiendo con el compuesto 6 del Ejemplo
484, el compuesto del título se sintetizó en una

manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 470. Espectro de Masa m/z $(M+H)^+$ 458. El compuesto del título puede ser separado en una forma quiral pura vía HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD 5 cm x 50 cm, eluido con isopropanol al 25% en hexano con TEA al 0.1% a 50 mL/min con detección UV a 254 nm) El isómero que eluye más rápido (ejemplo 503) es enantiómero A (HPLC tiempo de retención 6.8 min, columna Chiralpak AD 4.6 x 250, eluido con isopropanol al 25%, hexano con trietilamina al 0.1% a 1 mL/min con detección UV a 220 nm) y el isómero que eluye más lento (ejemplo 504) es el enantiómero B (HPLC tiempo de retención 12.0 min, columna Chiralpak AD 4.6 x 250 mm, eluido con isopropanol al 25%, hexano con trietilamina al 0.1% a 1 mL/min con detección UV a 254 nm)

Ejemplos 500-504

20

Los siguientes ejemplos se sintetizaron por métodos descritos en el Ejemplo 499

25

Ejemplo No	Estructura	Nombre	Espectro de Masa
500		7-(2,3-Dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-bencimi-dazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺
501		7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-1H-bencimi-dazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺
502		7-(2,3-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-bencimi-dazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	458 (M+H) ⁺

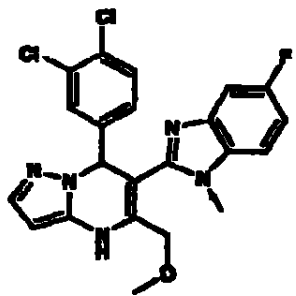
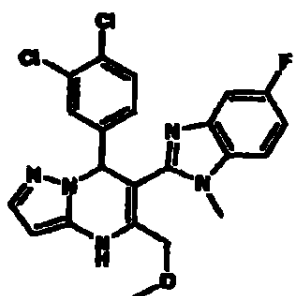
5

10

15

20

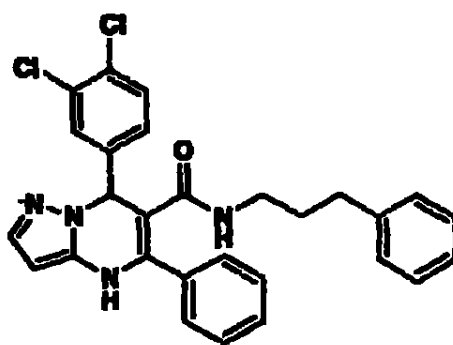
25

503		7-(3,4-dicloro- fenil)-6-(5-fluoro- 1-metil-1H-bencimi- dazol-2-il)-4,7- dihidro-5-(metoxi- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidina, enantiómero A	458 (M+H)
504		7-(3,4-dicloro- fenil)-6-(5-fluoro- 1-metil-1H-bencimi- dazol-2-il)-4,7- dihidro-5-(metoxi- metil)pirazolo[1,5- a]pirimidina, enatiómero B	458 (M+H)

Ejemplo 505

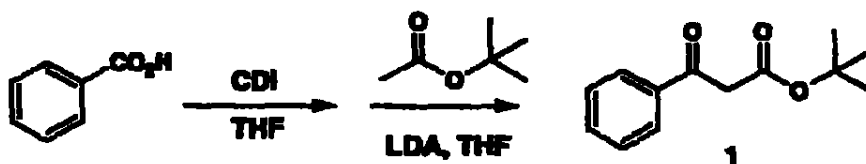
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida

5

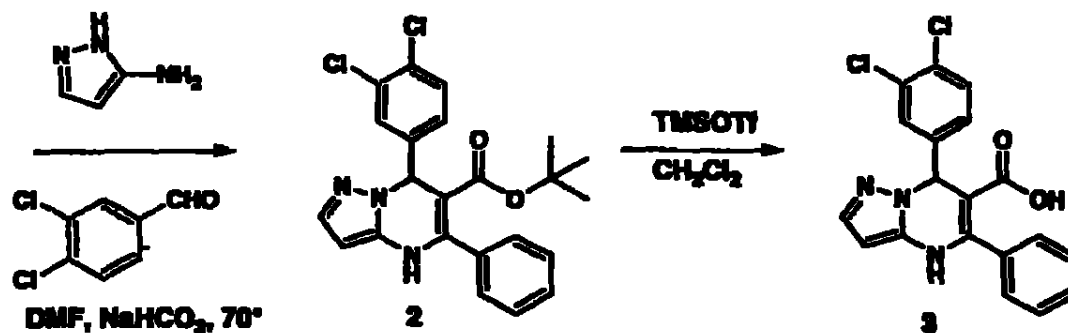


Esquema

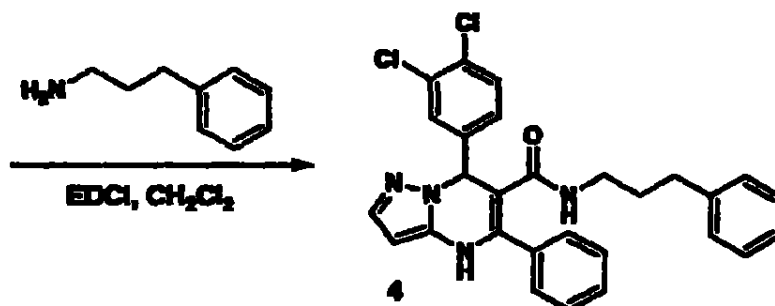
10



15



20



S

- 25 Síntesis de 1 Una solución de ácido benzoico (3 05 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se trató con

CDI (4.05 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. En un matraz separado se generó litiodiisopropilamida a -78°C por tratamiento de una solución de tetrahidrofuran (40 mL) de amina diisopropilo (10.6 mL, 76.0 mmol) con 2.5 M de litio de n-butilo en hexanos (30 mL, 75.0 mmol). Se agregó acetato de tert-butilo en forma de gotas y la reacción se agitó a -78°C por 1 hora. El enolato se transfirió a -78°C a una solución agitada del imidazoilbenzoat
10 previamente preparada. La solución resultante se enfrió a -78°C . Después de la adición del enolato se completó, resultó una suspensión espesa, la cual se disolvió por medio de sacudimiento de la reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar por 1 hora a -78°C .
15 Una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico se agregó hasta que el pH fue 4. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido
20 clorhídrico 1N acuoso, carbonato hidrogenado de sodio al 10% acuoso, cloruro de sodio acuoso saturado, se seco sobre sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se removió para dar 1 (5.0 g, 91%) como un aceite.

Síntesis de 2 El compuesto 2 se sintetizó en una manera similar a aquella del compuesto 5 en el Ejemplo 484.

5 Síntesis de 3 El compuesto 3 se sintetizó en una manera similar a aquella del compuesto 6 en el ejemplo 484

Síntesis de 4 El compuesto del título se sintetizó
10 en una manera similar a aquella del compuesto 7 en el ejemplo 484 Espectro de Masa m/z (M+H)⁺ 503

15 Ejemplos 506-509

Los siguientes Ejemplo 506-509 se sintetizaron en una manera similar a aquella descrita
20 en el Ejemplo 505

25

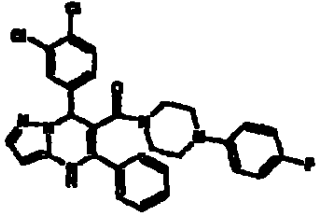
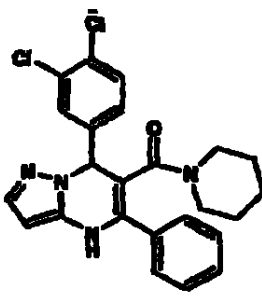
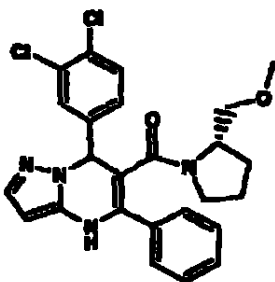
5

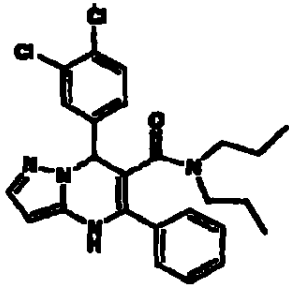
10

15

20

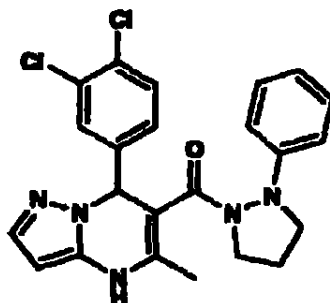
25

Ejemplo No	Estructura	Nombre	Espectr de Masa
506		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina	448 (M+H) ⁺
507		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]piperidina	459 (M+H) ⁺
508		(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina	483 (M+H) ⁺

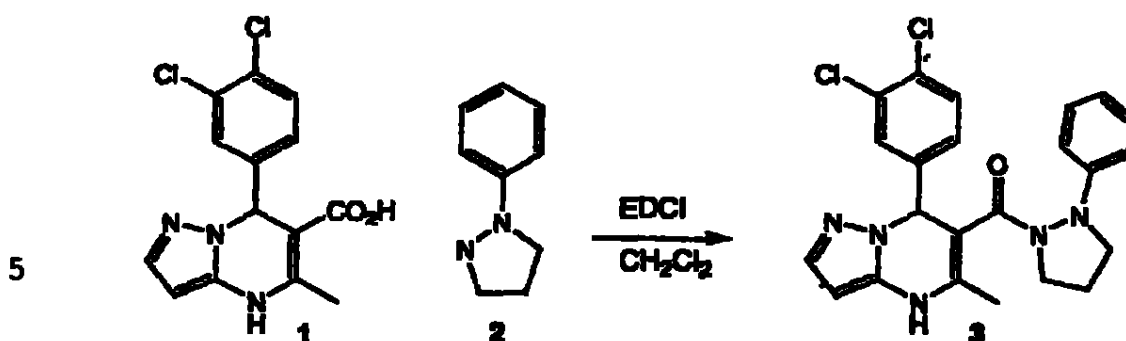
509		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7-dihidro- 5-fenil-N,N- dipropilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	475 (M+H)
-----	---	--	-----------

Ejemplo 510

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



Esquema



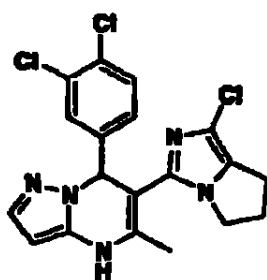
Preparación de 3: A una solución de ácido dihidropirimidina 1 (0.336 g, 1 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó 1-fenilpirazolidina 2 (0.215 g, 1.5 mmol, se preparo usando el procedimiento descrito en *Tetrahedron*, 1973, 29, 4045) seguido por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.278 g, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con acetato de etilo, para dar el compuesto del título 3 (0.184 g, al 39%) como un polvo blanco.

15

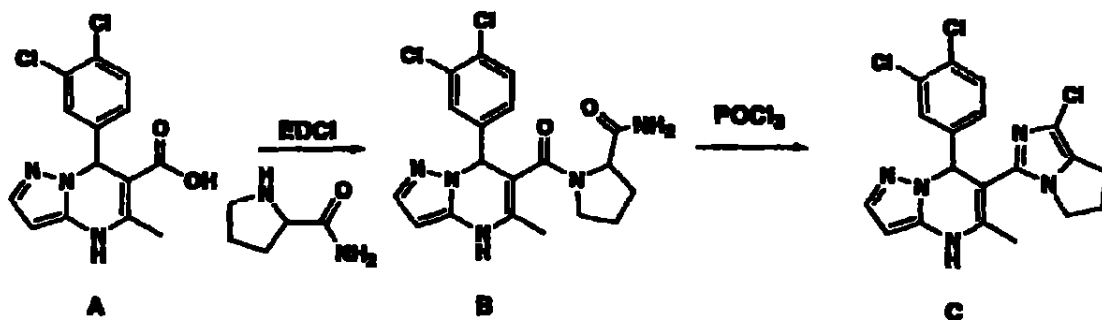
20 (M+H)⁺ = 455

Ejemplo 511

6-(1-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[1,2-c]imidazol-3-
11)-7-(3,4-diclorotenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidina



Esquema



Preparación de B Se agregó EDCI (100 mg, 0 52 mmol)
a 20°C, a una suspensión agitada de ácido carboxílico
25 A (120 mg, 0 37 mmol) en CH₂Cl₂ Después de 5
minutos, se agregó prolinamida (60 mg, 0 52 mmol) y

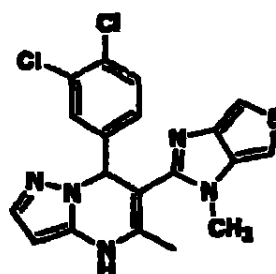
la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La suspensión amarilla resultante se concentró bajo presión reducida, se disolvió en 2 mL de acetona y se aplicó directamente a una placa de TLC de gel de sílice preparativa, (20x20 cm, espesor 1mm, indicador UV 254 nm) eluyendo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂. El producto **B** se aisló con una relación de 1:1 de diastereómeros (79 mg, 50% de rendimiento como un vidrio amarillo pálido.) HPLC: R_t 2.61 y 2.80 min (columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm) MeOH/agua al 10-90% con gradiente lineal PPA al 0.2% durante 4 minutos, 4 mL/min, detección UV a 220 nm. LCMS: R_t 2.63 y 2.81 minutos (columna Ballistic YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm) MeOH/agua al 10-90% con gradiente lineal TFA al 0.1% durante 4 min, 4 mL/min, Detección UV a 220 nm, Espectro de Masa m/z (M+H)⁺ 420.

Preparación de C Se agregó oxícloruro de fósforo (4 mL) al diastereómero **B** (190 mg, 0.46 mmol). La suspensión se calentó a 100°C por 12 horas en que lo precipitado se disolvió hasta proporcionar una solución colorada naranja. La mezcla de reacción enfriada se vertió cuidadosamente en K₂CO₃ saturado (ca 20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre

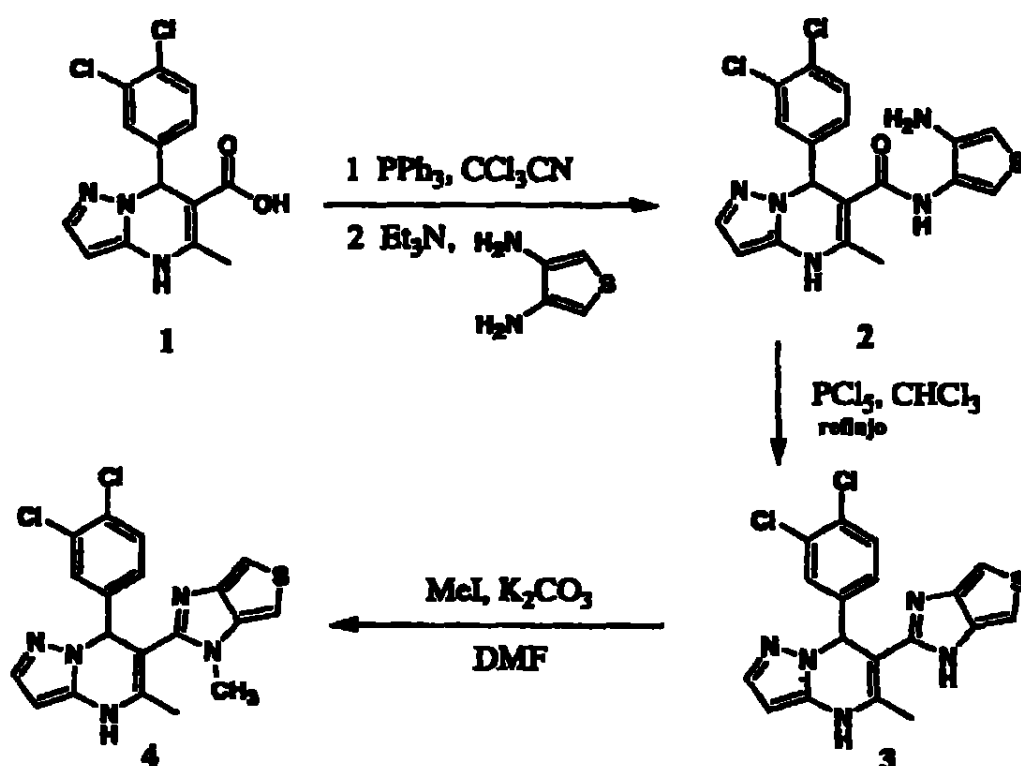
Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron que produce un aceite naranja el cual se purificó directamente por HPLC preparativa R_f 28.40 min (columna C18 de fase inversa YMC S5 ODS 30 x 250 mm) MeOH/agua al 30-90% con gradiente lineal TFA al 0.1% durante 30 minutos, 25 mL/min, Detección UV a 220 nm El Producto C (96 mg, rendimiento de 51%) se obtuvo como una base libre después de la remoción de MeOH de las fracciones HPLC, adicionalmente de 1.0 M de NaOH y extracción en CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa. R_f 42.4 y 59.0 min (columna de fase normal ChiralPak OD 50 x 500 mm) EtOH/hexano isocrático al 15%, 50 mL/min, detección UV a 220 nm Ambos enantiómeros se aislaron como polvos amarillo pálidos, (34 mg de enantiómero A y 38 mg de enantiómero B). Enantiómero B HPLC quiral. R_f 7.36 min (columna de fase normal ChiralPak OD 4.6 x 250 mm) EtOH/hexano Isocrático al 15%, 2 mL/min, detección UV a 220 nm 100% ee Enantiómero A HPLC quiral R_f 4.94 min (columna de fase normal ChiralPak OD 4.6 x 250 mm) EtOH/hexano Isocrático al 15%, 2 mL/min, detección UV a 220 nm 100% ee.

Ejemplo 512

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



Esquema



Preparación del compuesto 1. como se describe en el
Ejemplo 16

5 **Preparación del compuesto 2.** A una suspensión del
ácido (152.9 mg, 0.47 mmol) en 5 mL de diclorometano
anhidro se agregó tricloroacetoneitrilo (57.0 µL, 0.67
mmol) y trifenilfosfina (186.2 mg, 0.71 mmol). La
mezcla llegó a ser clara y se dejó agitar a
10 temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de
reacción se transfirió en una solución de clorhidrato
de 3,4-diaminotiofeno (88.5 mg, 0.47 mmol) y
triethylamina (198.0 µL, 1.42 mmol) en 5 mL de
diclorometano. La reacción se monitoreó usando TLC o
LC/MS. Después de la terminación de acoplamiento, la
15 mezcla de reacción de carga directamente en gel de
sílice y se eluyó con metanol/diclorometano al 5%
para producir la amida deseada como un sólido blanco
(132.3 mg al 67%).

20 **Preparación del compuesto 3.** Una suspensión de la
amida resultante (107 mg, 0.25 mmol) y pentacloruro
de fósforo (53.1 mg, 0.25 mmol) en cloroformo (20 mL)
se calentó a reflujo bajo argón anhidro por 5 horas y
25 la mezcla se dejó para enfriar bajo temperatura
ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se

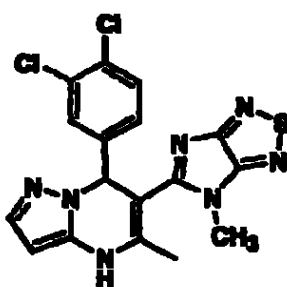
removió bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo se lavó brevemente con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado La capa orgánica se separo, se seco sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el tienoimidazol crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo al 100% para dar el sólido marrón (73 mg, al 71%)

- 10 **Preparación del compuesto 4** A una solución del tienoimidazol (22.4 mg, 0.06 mmol) en 2 mL de DMF anhidro se agregó iodometano (4.5 µL, 0.07 mmol) y carbonato de potasio (15.4 mg, 0.11 mmol) La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche La reacción se enfrió rápidamente usando metanol La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10% (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL) La capa orgánica se separo y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un residuo, el cual se purificó adicionalmente usando cromatografía instantánea (MeOH/acetato de etilo al 5%) y MeOH/cloroformo al 6%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4.5 mg, al 20%)

Ejemplo 513

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

5



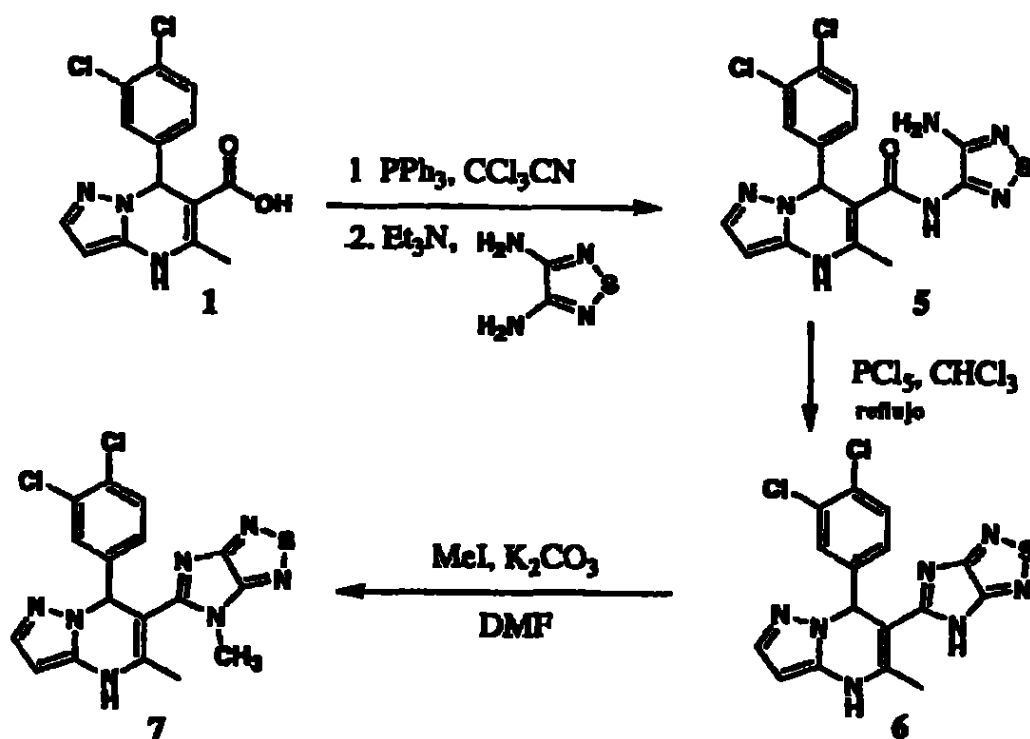
10

Esquema

15

20

25



Preparación del compuesto 5: A una suspensión del ácido (120 mg, 0.37 mmol) en 5 mL de diclorometano anhidro se agregó tricloroacetoniitrilo (55.9 μ L, 0.56 mmol) y trifenilfosfina (146.2 mg, 0.56 mmol). La mezcla llegó a ser clara y se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió en una solución de 3,4-diamino-1,2,5-tiadiazol (51.7 mg, 0.45 mmol, se preparó de conformidad a J. Heterocycl. Chem. 1976, 13, 13) y trietilamina (103.6 μ L, 0.74 mmol) en 5 mL de diclorometano. La reacción se monitoreó usando TLC o LC/MS. Después de la terminación del acoplamiento, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexanos al 50% para dar la amina deseada como un sólido amarillo (56.4 mg, al 30%).

Preparación del compuesto 6: Una suspensión de la amida resultante (80 mg, 0.19 mmol) y pentacloruro de fósforo (79 mg, 0.38 mmol) en cloroformo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo argón anhidro por una hora y entonces se calentó a reflujo por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar bajo temperatura ambiente y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó

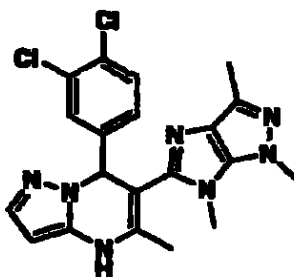
brevemente con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el tiadiazimidazol crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexanos al 80% para dar un sólido amarillo (29 mg, al 38%)

Preparación del compuesto 7. A una solución del tiadiazimidazol (29 mg, 0.07 mmol) en 2 mL de DMF anhidro se agregó iodometano (4.9 µL, 0.08 mmol) y carbonato de potasio (19.9 mg, 0.14 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo argón seco por 3 horas. La reacción se enfrió rápidamente usando metanol y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10% (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un residuo, el cual se purificó usando HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.6 mg, al 5%)

Ejemplo 514

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

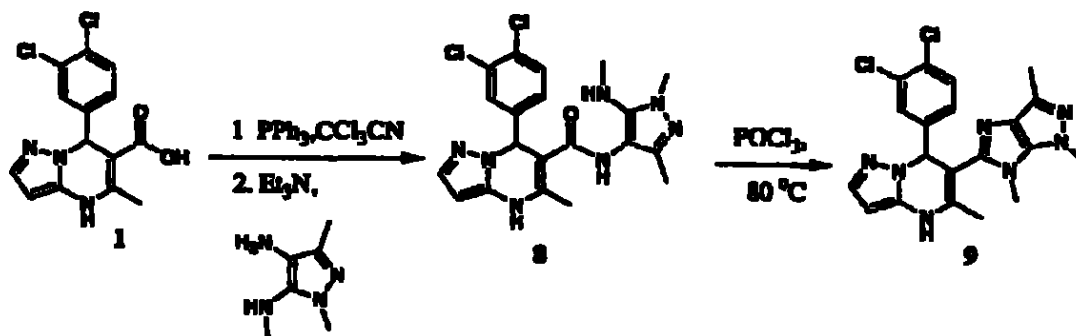
5



10

Esquema

15



20

Preparación del compuesto 8 A una suspensión del ácido (150 mg, 0.46 mmol) en 5 mL de diclorometano anhidro, se agregó tricloroacetnitrilo (69.8 μ L, 0.70 mmol) y trifenilfosfina (182.7 mg, 0.70 mmol). La mezcla llegó a ser clara y se dejó agitar a

25

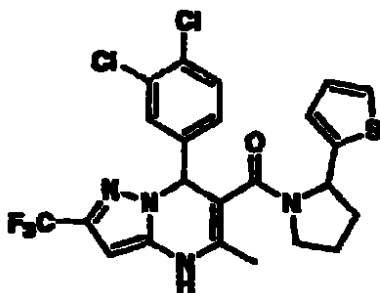
temperatura ambiente por 1 hora La mezcla de
reacción se transfirió en una solución de
diaminopirazol (preparada de conformidad con J Med
Chem 1995, 3524) y trietilamina (129.5 µL, 0.93
5 mmol) en 5 mL de diclorometano. La reacción se
monitoreó usando TLC o LC/MS Después de la
terminación del acoplamiento, la mezcla de reacción
se cargó directamente en gel de sílice y se eluyó con
metanol/acetato de etilo al 10% para proporcionar la
10 amida deseada como un sólido blanco.

Preparación del compuesto 9 Una suspensión de la
amida resultante (39.5 mg, 0.09 mmol) en oxidloruro
de fósforo (10 mL), se agitó a 80°C bajo argón
15 anhidro durante la noche La mezcla se dejó enfriar
bajo temperatura ambiente y el solvente se removió
bajo presión reducida El residuo se redisolvió en
acetato de etilo y se lavó brevemente con una
solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado La
20 capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de
sodio, y se concentró para dar un residuo, el cual
se purificó por cromatografía instantánea usando
metanol/diclorometano al 10% para dar el producto
deseado como un sólido ligeramente café (13.9 mg,
25 37%)

Ejemplo 515

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

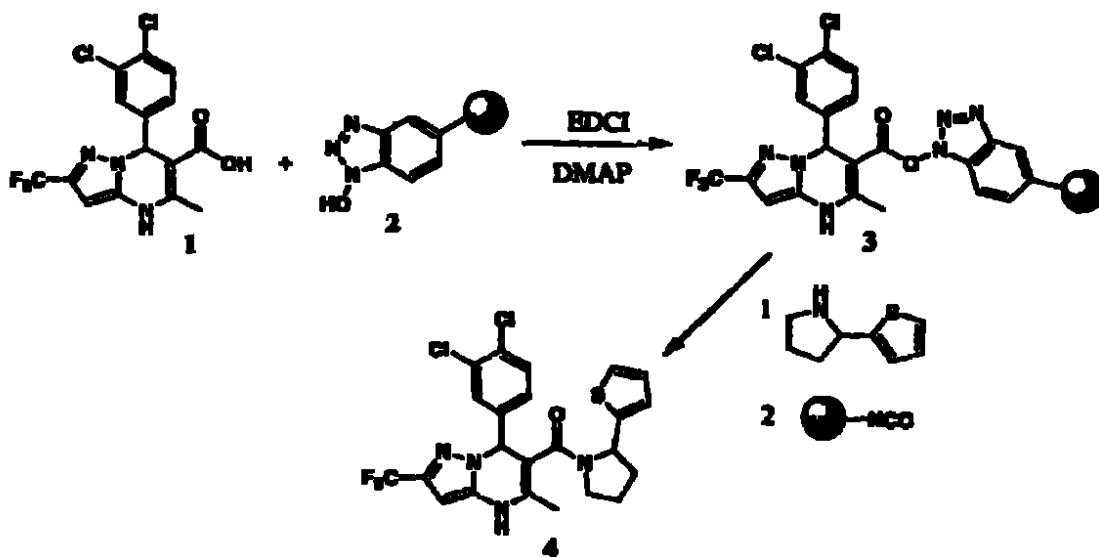
5



10

Esquema

15



20

Preparación del compuesto 1 como se describe en el
Ejemplo 17

25

Preparación del compuesto 3 A una suspensión del reactivo HOBt soportado por poliestireno (5.2 g, 8.0 mmol) en 100 mL de diclorometano anhidro se agregó en un recipiente de reacción que tiene un filtro de vidrio y una fitra en la parte inferior, el ácido (4.7 g, 12.0 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2.3 g, 12.0 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (98 mg, 0.8 mmol). La mezcla se sacudió usando un sacudidor orbital por 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se drenó a través de la filtración, y la resina se lavó con DMF anhidro (3 x 30 mL), THF anhidro (3 x 30 mL), y diclorometano anhidro (3 x 30 mL). La resina que contiene el éster activado se dejó secar *in vacuo* durante la noche. El rendimiento de acoplamiento se estimó basado en el peso ganado como 84%.

Preparación del compuesto 4 La resina que contiene el éster activado por HOBt (58 mg, 0.55 mmol) se distribuyó en un pozo, al cual se despachó o vació 2-(2'-tienil)-pirrolidina (80 µL de 0.5 M, 0.04 mmol). La suspensión se dejó sacudir a temperatura ambiente por 3 horas, y después se agregó el reactivo de isocianato soportado por poliestireno (83 mg, 0.08

mol) y la suspensión se sacudió por 2 horas El
solvente se colectó a través de filtración, y la
resina se lavó con diclorometano (2 x 0.5 mL). Todo
lo filtrado se combinó y se concentró bajo presión
5 reducida para dar el producto deseado como un sólido
blanco (18 mg) La pureza del producto se verificó
usando MC/MS como 100%, y m/z es 527

10

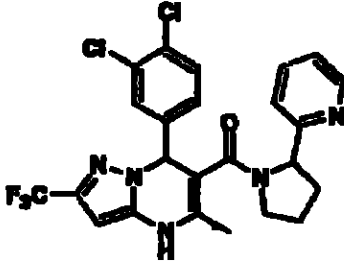
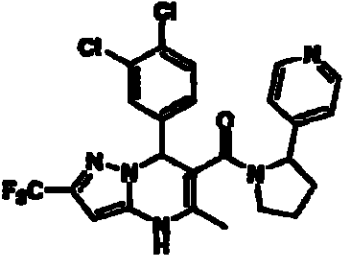
Ejemplos 516-587

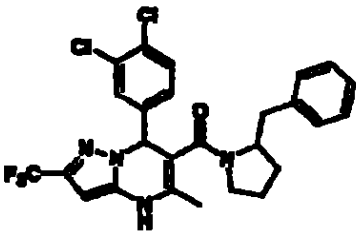
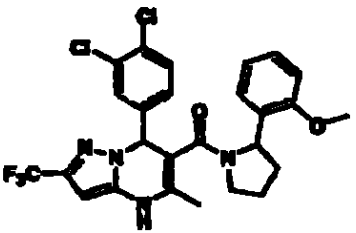
Los siguientes compuestos se sintetizaron
usando el procedimiento como se describe en el
Ejemplo 515 Aquellos compuestos que tienen baja
15 pureza se purificaron usando HPLC preparativo para
dar los productos deseados correspondientes

20

25

Ejemplo No	Estructura	Nombre	Espectro de Masa
516		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina	551 (M+H)
517		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina	511 (M+H)

518		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina	522 (M+H)
519		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina	522 (M+H)

520		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina	535 (M+H)
521		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-metoxifenil)pirrolidina	551 (M+H)

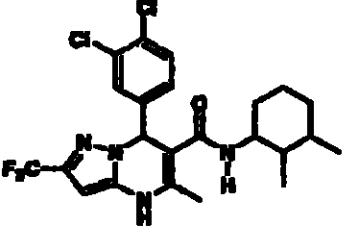
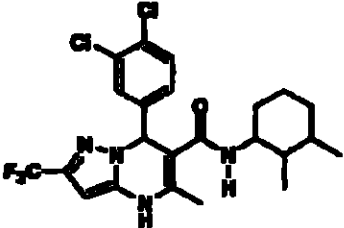
5

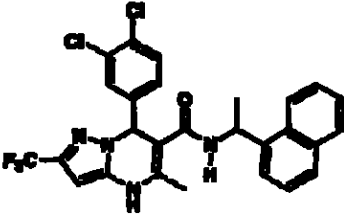
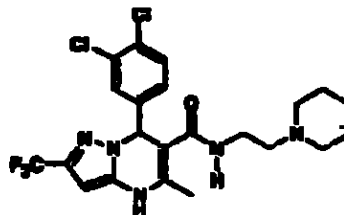
10

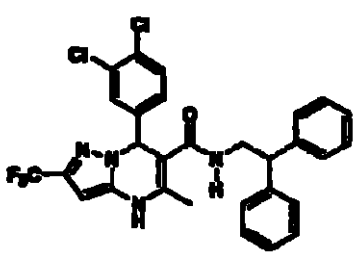
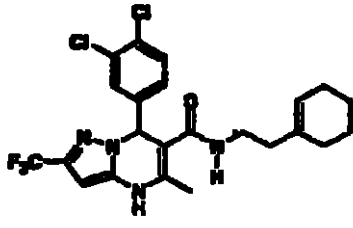
15

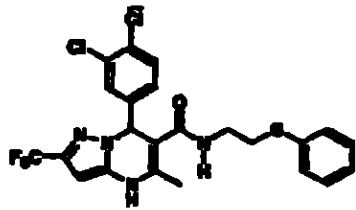
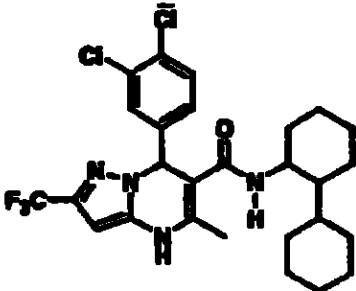
20

25

522		1-[[7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonyl]-2-(2-feniletil)pirrolidina	549 (M+H)
523		7-(3,4-dichlorofenil)-N-(2,3-dimetilciclohexil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	501 (M+H)

524		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	545 (M+H)
525		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)

526		7-(3,4-dichlorofenil)-N-(2,2-difeniletil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	571 (M+H)
527		N-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-7-(3,4-dichlorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	499 (M+H)

528		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(feniltio)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	527 (M+H)
529		N-([1,1'-biciclohexil]-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	555 (M+H)

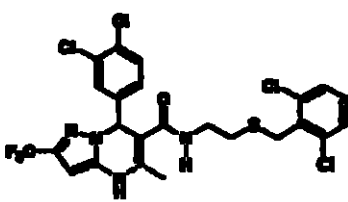
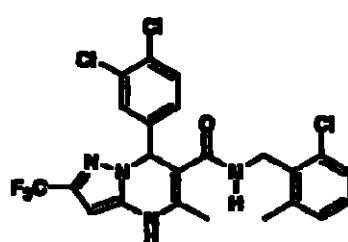
5

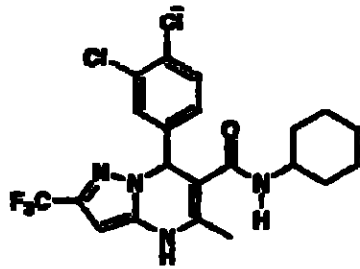
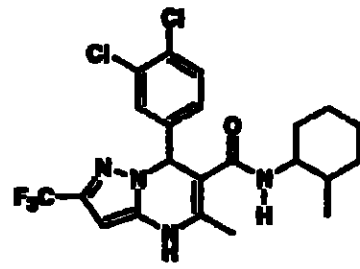
10

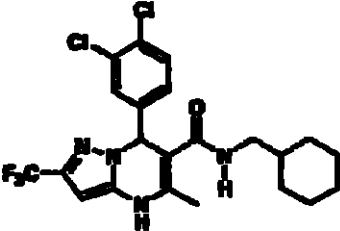
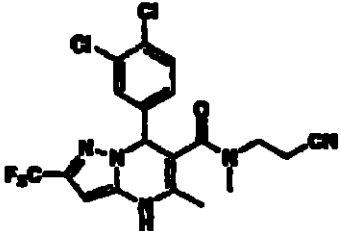
15

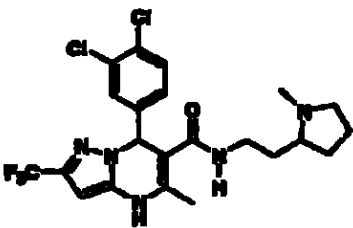
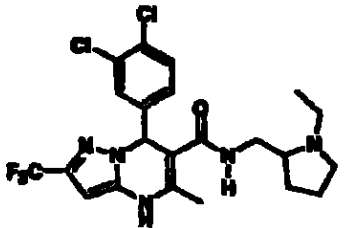
20

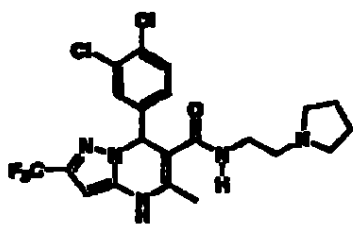
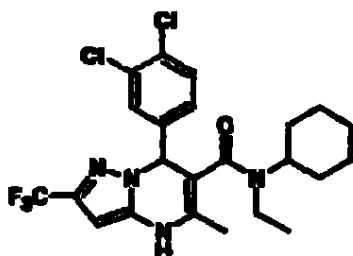
25

530		7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[[(2,6-diclorofenil)metil]tio]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	610 (M+H)
531		N-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	529 (M+H)

535		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	473 (M+H)
536		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-metilciclohexil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)

537		N-(ciclohexilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)
538		N-(2-cianoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	458 (M+H)

539		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)
540		7-(3,4-diclorofenil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	502 (M+H)

541		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	488 (M+H)
542		N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	501 (M+H)

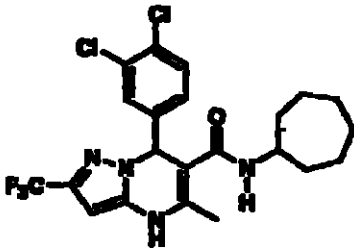
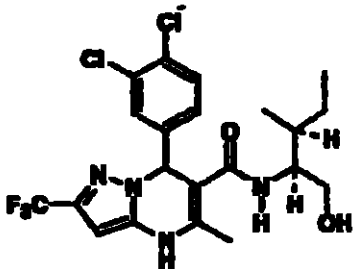
5

10

15

20

25

543		N-cicloheptil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)
544		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	491 (M+H)

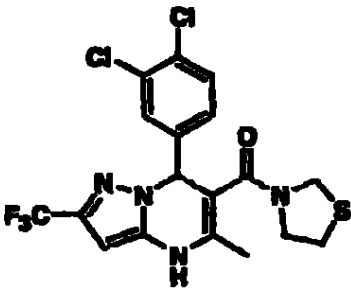
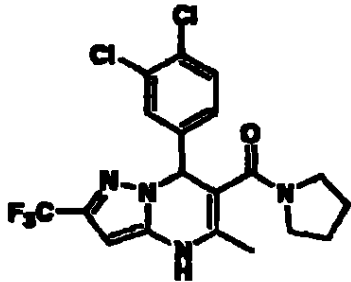
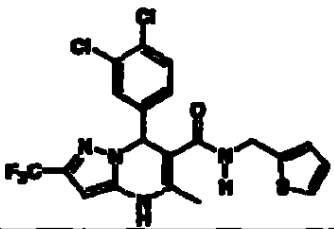
5

10

15

20

25

545		3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina	463 (M+H)
546		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidinina	445 (M+H)
547		7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-tienilmetil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	487 (M+H)

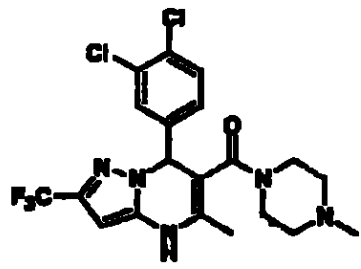
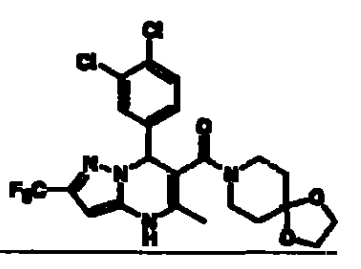
5

10

15

20

25

548		1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metilpiperazina	474 (M+H)
549		8-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4 5]decano	517 (M+H)

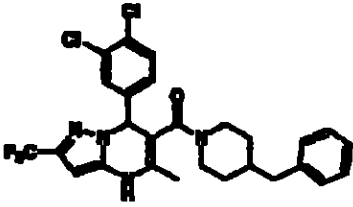
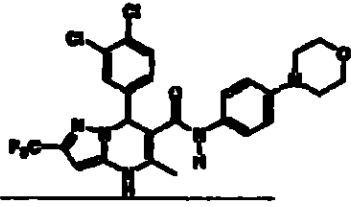
5

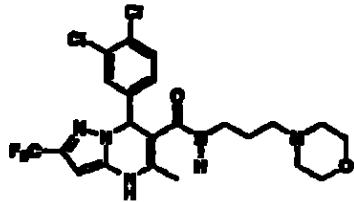
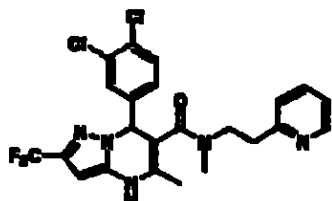
10

15

20

25

550		1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(tri-fluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina	549 (M+H)
551		7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[4-(4-morfo-linil)fenil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	552 (M+H) ¹

5	552		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [4-(4-morfo- linil)fenil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	518 (M+H) ⁺
10	553		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-N,5- dimetil-N-[2-(2- piridinil)etil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	510 (M+H) ⁺

20

25

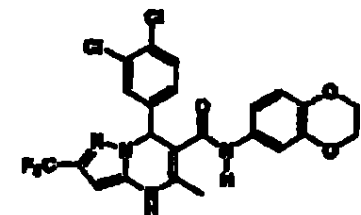
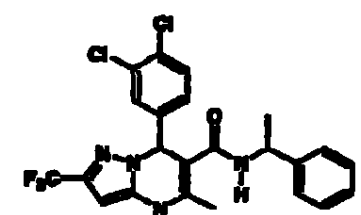
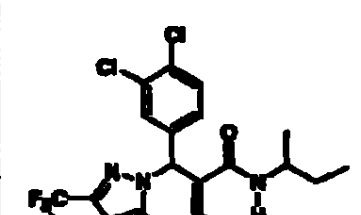
5

10

15

20

25

554		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-(2,3- dihidro-1,4-benzo- dioxin-6-yl)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	525 (M+H) ⁺
555		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (1-feniletil)-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	495 (M+H) ⁺
556		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (1-metilpropil)-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	447 (M+H) ⁺

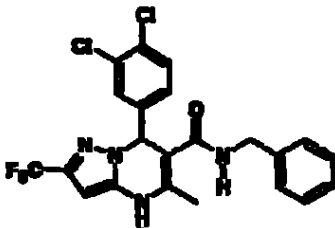
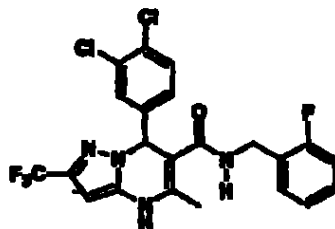
5

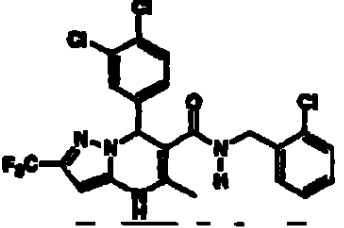
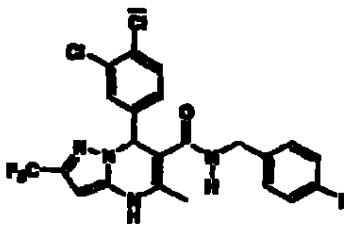
10

15

20

25

557		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (fenilmetil)-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	(M+H) ⁺
558		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-[(2- fluorofenil)metil] -4,7-dihidro-5- metil-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	499(M+H) ⁺

559		N-[(2-cloro- fenil)metil]-7- (3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	515 (M+H)
560		7-(3,4- diclorofenil)-N- [(4-fluoro- fenil)metil]-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	499 (M+H)

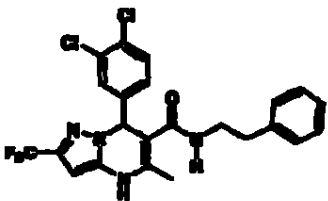
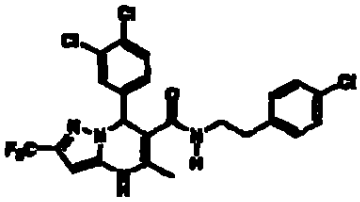
5

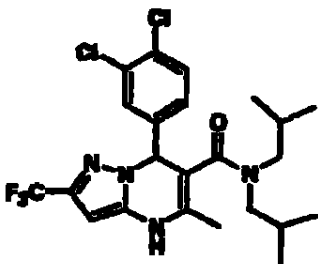
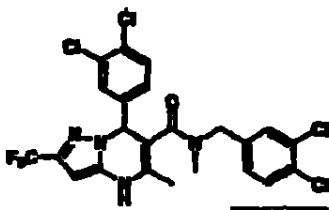
10

15

20

25

561		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (2-feniletil)-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	495 (M+H)
562		N-[2-(4-cloro- fenil)etil]-7- (3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	530 (M+H)

5	563		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil- N,N-bis(2- metilpropil)-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	503 (M+H)
10	564		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-[(3,4- dicloro- fenil)metil]-4,7- dihidro-N,5- dimetil-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	564 (M+H)

20

25

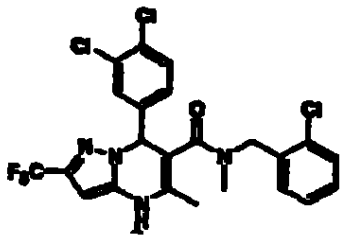
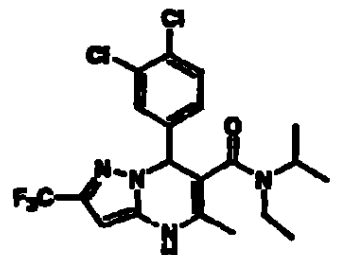
5

10

15

20

25

565		N-[(2-cloro-fenil)metil]-7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(tri-fluorometil)pira-zolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	530 (M+H)
566		7-(3,4-dicloro-fenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	461 (M+H)

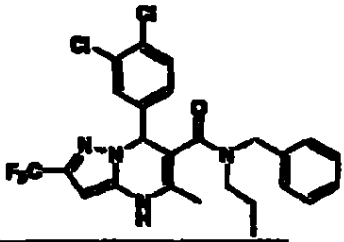
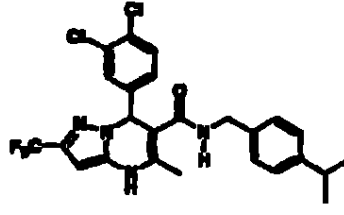
5

10

15

20

25

567		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (fenilmetil)-N- propil-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	523 (M+H)
568		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [[4-(1-metil- etil)fenil]metil]- 2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5 -a]pirimidin-6- carboxamida	523 (M+H)

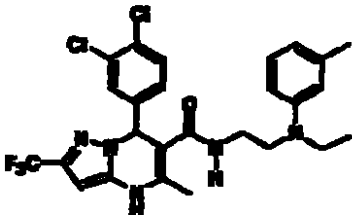
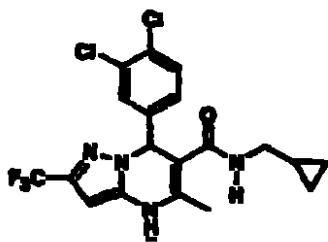
5

10

15

20

25

569		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-[2- [etil(3-metil- fenil)amino]etil]- 4,7-dihidro-5- metil-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	552 (M+H)
570		N-(ciclopropil- metil)-7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	445 (M+H)

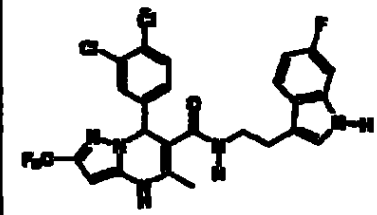
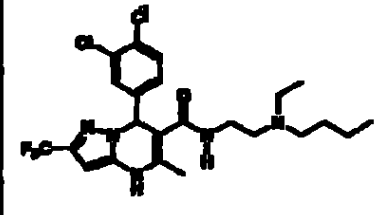
5

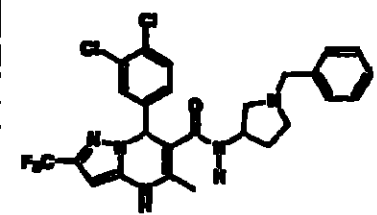
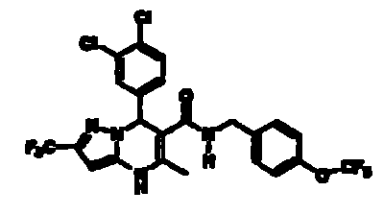
10

15

20

25

571		7-(3,4-dicloro-fenil)-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	552 (M+H)
572		N-[2-butiletil-amino)etil]-7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida	518 (M+H)

573		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [1-(fenilmetil)-3- pirrolidinil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	550 (M+H)
574		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [[4-(trifluoro- metoxi)fenil]metil]-2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5 -a]pirimidin-6- carboxamida	565 (M+H)

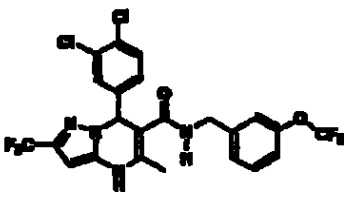
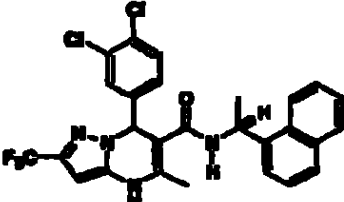
5

10

15

20

25

575		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [[3-(trifluoro- metoxi)fenil]metil]-2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5 -a]pirimidin-6- carboxamida	565 (M+H)
576		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [(1R)-1-(1- naftalenil)etil]- 2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5 -a]pirimidin-6- carboxamida	545 (M+H)

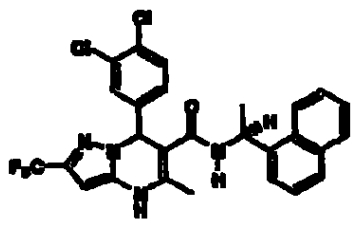
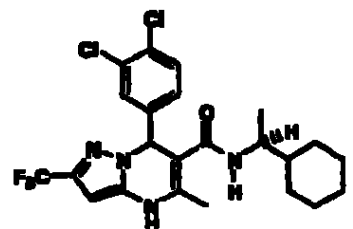
5

10

15

20

25

577		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [(1S)-1-(1- naftalenil)etil]- 2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5- -a]pirimidin-6- carboxamida	545 (M+H)
578		N-[(1S)-1-ciclo- hexiletal]-7-(3,4- diclorofenil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	501 (M+H)

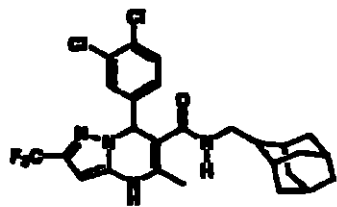
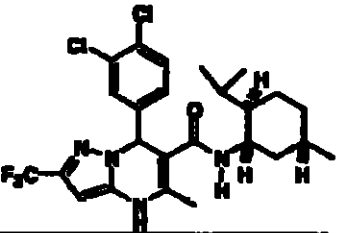
5

10

15

20

25

579		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (triciclo[3 3 1 1< 3,7]decan-1- ilmetil)-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	539(M+H)
580		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [(1R,2S,5R)-5- metil-2-(1-metil- etil)ciclo-hexil]- 2-(trifluoro- metil)pirazolo[1,5 -a]pirimidin-6- carboxamida	529(M+H)

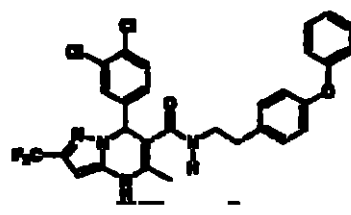
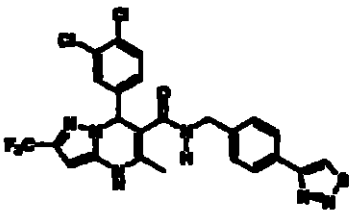
5

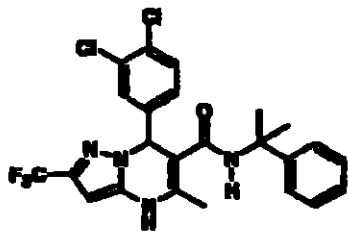
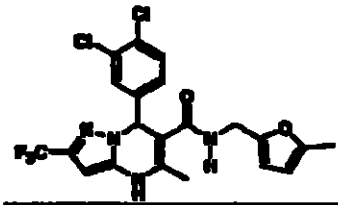
10

15

20

25

581		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [2-(4-fenoxi- fenil)etil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	587 (M+H)
582		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [[4-(1,2,3- tiadiazol-4- il)fenil]metil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	565 (M+H)

5	583		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- (1-metil-1-fenil- etil)-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	509(M+H)
10	584		7-(3,4-dicloro- fenil)-4,7- dihidro-5-metil-N- [(5-metil-2- furanil)metil]-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	584(M+H)

20

25

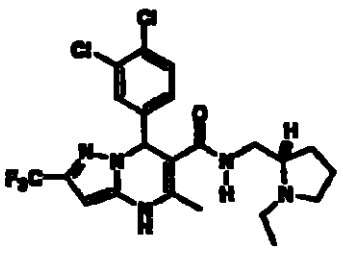
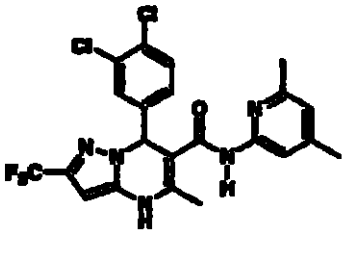
5

10

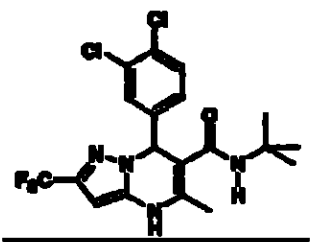
15

20

25

585		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-[[(2S)-1- etil-2-pirro- lidinil]metil]- 4,7-dihidro-5- metil-2-(tri- fluorometil)pira- zolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	502 (M+H)
586		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-(4,6- dimetil-2- piridinil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	596 (M+H)

5

587		7-(3,4-dicloro- fenil)-N-(1,1- dimetiletil)-4,7- dihidro-5-metil-2- (trifluorometil)- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6- carboxamida	447 (M+H)
-----	---	---	-----------

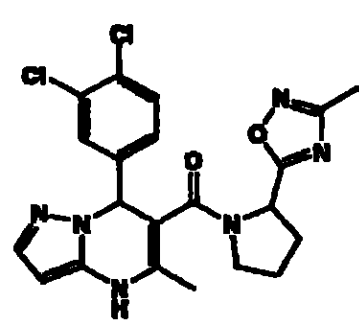
10

Ejemplo 588

15

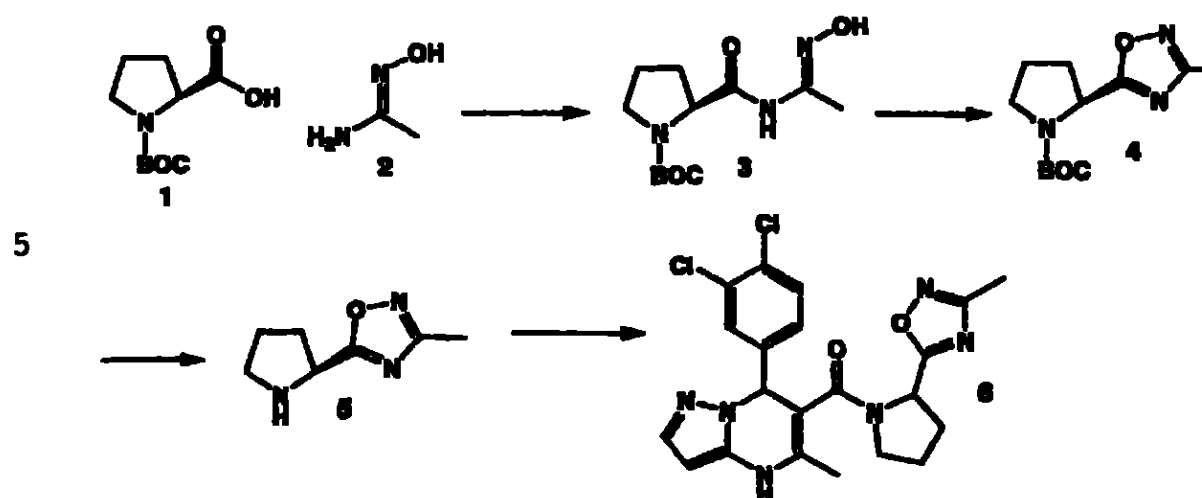
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-
metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidina

20



Esquema

25



Síntesis de 3. Una mezcla de N-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina 1 (0.5 g, 2.3 mmol), hidroxiamidina 2 (0.172 g, 2.3 mmol, se preparo usando el procedimiento comprendido en *J Fluor Chem* 1999, 95, 127) e hidrato 1-hidroxibenzotriazole (0.323 g, 2.4 mmol) en dimetilformamida al 22% en diclorometano (9 mL) se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas.

20 Se agregó entonces clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.757 g, 3.9 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 2 horas, cuando la HPLC indicó que la reacción se completó. La mezcla de

25 reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron

sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se seco sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente proporciona un
5 sólido blanco con un $(M+H)^+$ de 272 consistente para el producto acoplado 3.

Preparación de 4 El sólido 3 se disolvió en tetrahidrofuran (17 mL), se agregó carbonato de cesio (1.6 g) y la mezcla se calentó a 50-70°C por 18 horas después de lo cual el HPLC indicó el consumo de 3 se completo. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un
10 aceite coloreado ligeramente verde que tiene un $(M+H)^+$ de 254 consistente con oxadiazol deseado 4 el cual se usa sin alguna purificación adicional.

Síntesis de 5 A una solución de 4 (0.288 g, 1.1 mmol) en diclorometano (9 mL) se agregó 0.9 mL de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, cuando el HPLC indicó la ausencia de 4. La mezcla de reacción se
15 concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico (usando resina BioRad AG-50W-

X2, malla 200-400, en forma de hidrógeno) eluyendo con 2N de amoniaco en metanol para dar la pirrolidina desprotegida 5 como un aceite (0.122 g, al 70%)
 $(M+H)^+ = 154$

5

Síntesis de 6. A una solución de ácido de dihidropiridina (0.21 gram, 0.65 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó pirrolidina 5 (0.139 gram, 0.9 mmol) seguido por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.174 gram, 0.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar dos diastereomeros con movimiento rápido, menos un diastereomero-1 polar y un movimiento lento, más diastereomero-2 polar, ambos como sólidos amorfos con un $(M+H)^+$ de 460.

20

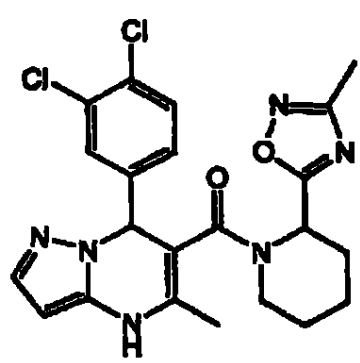
25

Ejemplo 589

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

5

10

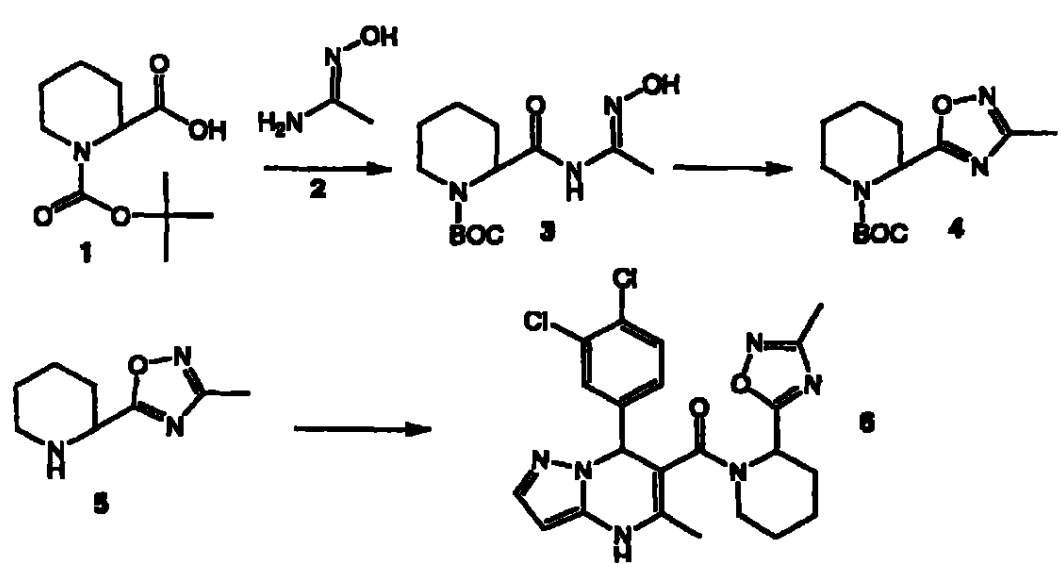


Esquema

15

20

25



Síntesis de 4 Una mezcla de ácido (+/-)-N-(terc-butoxicarbonil)pipecolínico 1 (0.8 gramos, 3.5 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.14 gramos, 5.9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etildicarbodiimida (0.49 gramos, 3.6 mmol) en 22% de dimetilformamida en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas. Después, la hidroxiamidina 2 (0.26 gramos, 3.5 mmol, preparada usando el procedimiento resumido en J. Fluor. Chem. 1999, 95, 127) se agregó, y la mezcla se agitó además, a temperatura ambiente por 18 horas cuando la HPLC indicó la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente proporcionó un aceite claro con $(M+H)^+$ de 285 consistente para el producto acoplado 3. El aceite 3 se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL), se agregó carbonato de cesio (2.5 g) y la mezcla se calentó a 50-70°C por 18 horas con agua después del cual la HPLC indicó el consumo completo de 3. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas

orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite claro que tuvo un $(M+H)^+$ de 267 consistente con el oxadiazol deseado 4, el cual se usó sin alguna purificación adicional

5

Síntesis de 5 A una solución de 4 (0.82 gramos, 3.1 mmol) en diclorometano (20 mL), se agregaron 2 mL de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente por 18 horas cuando la HPLC
10 indicó la ausencia de 4. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio de ión (usando resina AG-50W-X2 BioRad, malla 200-400, en forma de hidrógeno) eluyendo con amoníaco 2N en metanol para dar la
15 pirrolidina desprotegida 5 como un aceite (0.46 gramos, 89%) $(M+H)^+ = 167$

Síntesis del compuesto del título A una solución de ácido de dihidropirimidina (0.64 gramos, 2.0 mmol) en
20 diclorometano (30 mL) se agregó pirrolidina 5 (0.462 gramos, 2.8 mmol) seguido por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0.53
gramos, 2.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. El solvente se
25 evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en

gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar dos diastereómeros- un diastereómero menor y menos polar (diastereómero 1) y un diastereomero mayor más polar (diastereómero 2), ambos como sólidos
5 amorfos blancos con un (M+H)⁺ de 473

10

15

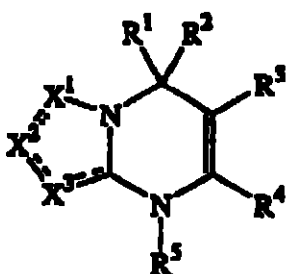
20

25

REIVINDICACIONES

1 Un método de tratamiento de arritmias
del atrio caracterizado porque comprende la
5 administración a un paciente en la necesidad del
mismo, una cantidad efectiva de al menos un compuesto
de la fórmula I

10



0310
Pirazolopiridin

(I)

15 enantiómeros, diastereómeros y sales
farmacéuticamente aceptables del mismo,
en donde

20

X¹, X² y X³ son independientemente seleccionados
de N, NR⁶, (CR⁷)_q, (CHR⁷)_q, o C=O, en donde
los enlaces que conectan X¹, X² y X³ a los
átomos adyacentes, pueden ser enlaces únicos
o dobles que forman un anillo aromático de 5
a 7 elementos saturados o parcialmente
insaturados,

25

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados de

manera independiente de los grupos de la fórmula $-(CH_2)_n-(Z^1)_m-(CH_2)_p-Z^2$, o

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos a los cuales están enlazados, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, o

10 R^6 y R^7 pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos a los cuales están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido,

15 Z^1 es $-CZ^3Z^4-$, $-O-$, $-NZ^3-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)Z^3-$, $-C(O)NZ^4$, $-C(S)-$, $-C(=NOZ^3)-$, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido,

20 Z^2 es hidrógeno, $-OZ^5$, $-OC(O)Z^5$, $-NZ^5-C(O)-Z^6$, $-NZ^5-CO_2-Z^6$, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$, $-NZ^5Z^6$, $-NO_2$, halo, $-CN$, $-C(O)Z^5$, $-CO_2Z^5$, $-C(S)Z^5$, $-(C=NOZ^5)Z^6$, $-C(O)NZ^5Z^6$, $-C(S)NZ^5Z^6$, $-SZ^5$, $-SOZ^5$, $-SO_2Z^5$, $-SO_2NZ^5Z^6$, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo

25

- substituido, alquinilo, alquinilo
 substituido, carbociclo, carbociclo
 substituido, arilo, arilo substituido,
 heterociclo, o heterociclo substituido,
- 5 z^3, z^4, z^5, z^6 y z^7 son independientemente
 hidrógeno, halo, alquilo, alquilo
 substituido, alquenilo, alquenilo
 substituido, alquinilo, alquinilo
 substituido, carbociclo, carbociclo
- 10 substituido, arilo, arilo substituido,
 heterociclo, o heterociclo substituido, o
 z^3, z^4, z^5, z^6 y z^7 pueden, en uno o más pares de
 dos, junto con los átomos a los cuales están
 unidos, formar un grupo carbocíclico
- 15 carbocíclico substituido, heterocíclico o
 heterocíclico substituido,
- n y p son independientemente seleccionados de los
 enteros a partir de 0 a 10 en donde m es 0, p
 es también 0,
- 20 m es un entero seleccionado de 0 o 1, y
 q es un entero seleccionado de 1 a 3
- 25

2 Un método de tratamiento de la
fibrilación del atrio, caracterizado porque comprende
la administración a un paciente en necesidad del
mismo de una cantidad efectiva de al menos un
5 compuesto de la reivindicación 1

3 Un método de tratamiento de palpitación
del atrio, caracterizado porque comprende la
10 administración a un paciente en necesidad del mismo
en una cantidad efectiva de al menos un compuesto de
la reivindicación 1

4 Un método de tratamiento selectivamente
15 de arritmias supraventricular, caracterizado porque
comprende la administración a un paciente en
necesidad del mismo una cantidad efectiva de al menos
uno compuesto de la reivindicación 1

20

5 Un método para controlar la proporción
cardíaca, caracterizado porque comprende la
administración a un paciente en necesidad del mismo,
de una cantidad efectiva de al menos, un compuesto de
25 la reivindicación 1

6 Un método para el tratamiento de
alteraciones gastrointestinales, caracterizado porque
comprende la administración a un paciente en
necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de al
5 menos, un compuesto de la reivindicación 1

7 El método de la reivindicación 6,
caracterizado porque la alteración gastrointestinal
10 es esofagitis con reflujo

8 El método de la reivindicación 6,
caracterizado porque la alteración gastrointestinal
15 es alteraciones de movilidad

9 Un método de tratamiento de padecimientos
inflamatorios o inmunológicos, caracterizado porque
20 comprende la administración a un paciente en
necesidad del mismo, una cantidad efectiva de al
menos, un compuesto de la reivindicación 1

10 El método de la reivindicación 9,
caracterizado porque el padecimiento es un
padecimiento pulmonar obstructivo crónico

5

11 Un método de tratamiento de diabetes,
caracterizado porque comprende la administración a un
paciente en necesidad del mismo, de una cantidad
efectiva de al menos, un compuesto de la
10 reivindicación 1

12 Un método de tratamiento de alteraciones
cognitivas o del conocimiento, caracterizado porque
15 comprende la administración a un paciente en
necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de al
menos, un compuesto de la reivindicación 1

20 13 Un método de tratamiento de migraña,
caracterizado porque comprende la administración a un
paciente en necesidad del mismo, de una cantidad
efectiva de al menos, un compuesto de la
reivindicación 1

25

14. Un método de tratamiento de la epilepsia, caracterizado porque comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma, de una cantidad efectiva de al menos, un
5 compuesto de la reivindicación 1

15 Un método de tratamiento de condiciones asociadas a I_{Kur} , caracterizado porque comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo
10 de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la reivindicación 1

16 El método de la reivindicación 1,
15 caracterizado porque en la fórmula I

R^1 es hidrógeno,

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

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

R^4 es alquilo o alquilo sustituido,

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

25 X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales

en donde

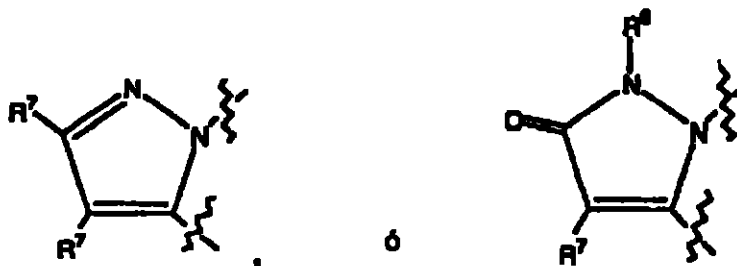
5 Z^2 se selecciona a partir de $-C(O)NZ^5Z^6$,
 $-CO_2Z^5$, $-SO_2Z^5$, $-NZ^5Z^6$, $-NZ^5CO_2Z^6$,
 $-NZ^5C(O)Z^6$, $-OZ^5$, arilo, arilo
 substituido, heterociclo, heterociclo
 substituido, alquilo o alquilo
 substituido,

10 Z^3 es heterociclo o heterociclo substituido,
 y
 n y p son independientemente, seleccionados
 a partir de los enteros 0 a 3,

15 R^5 es hidrógeno, o $-(CH_2)_n-Z^2$, en donde Z^2 se
 selecciona a partir de $-C(O)NZ^5Z^6$, $-CO_2Z^5$,
 $-NZ^5Z^6$, arilo, arilo substituido, alquilo o
 alquilo substituido, y

X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales
 están unidos, forman un anillo seleccionado
 de

20



25

18 El método de la reivindicación 15, caracterizado porque en la fórmula I

5 R^3 es heterociclo o heterociclo sustituido,
-C(O)NZ⁵Z⁶, -CO₂Z³-CONZ⁵Z⁶, -C(O)Z³Z², o
-C(O)Z³-CO₂Z⁵, en donde Z³ es heterociclo o
heterociclo sustituido, y Z² es arilo o
arilo sustituido,

10

19 El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I se selecciona de

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

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

20 Ester metílico del ácido 7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,

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

-
- Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,
- 5 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,
- Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,
- 10 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico, enantiómero A,
- 15 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico, enantiómero B,
- Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,
- 20 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,

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

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

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

10 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 7-Ciclopropil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,

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

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

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

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
4-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 11]carbonil]morfolina,
7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
10 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
15 3-piridinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero A,
1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
20 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-fenil-piperazina, enatiómero B,
1-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-fenilpiperazina,

- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 il]carbonil]morfolina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-metil-piperazina,
- 10 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 4-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
15 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]morfolina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina,
- 20 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirimidina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 carboxamida,

1-[[5-(3,4-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazol[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-piperazina,

5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piridina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenil-metil)piperazina,

10 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

15 1-[[7-(3,4-difluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

20 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

25

1-(4-fluorofenil)-4-[(4,7-dihidro-5-metil-7-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]piperazina,

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

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero A,

10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B,

15 1-[[5-(2,3-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazol[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

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

20 1-[[7-(3,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

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

25

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

5 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

Ester etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,

10 1-[[4-(2,3-diclorofenil)-4,6,7,8-tetrahidro-2-metil-1H-pirimido[1,2-a]pirimidin-3-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,

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

25

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperídina,

10 Ester etílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[3-fenilpropil)amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,

15 Ester etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico,

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

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

25

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

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
5 2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
enantiómero B,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-
dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-
10 fluoro-fenil)-piperazina, enantiómero B,

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

Ester metílico del ácido 7-(3,4-
15 diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-pipera-
zinil]carbonil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-2-carboxílico,

(2S)-1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
20 11]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

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

25

- (2S)-1-[[2-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- (2S)-1-[[2-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- (2S)-1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero,
- 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
- 20 N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

Ester metílico del ácido 4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzoico,

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

10 1-[[7-(2-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

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

25

1-[[7-(2,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

5 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-trifluorometil)fenil]pirozolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

15 1-[[7-(3,4-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

25

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

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

1-[[7-(4-cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

10 1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(4-fluorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina,

N-[4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]acetamida,

1-[[7-(4-(dimetil-amino)fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

25

1-[[7-(4-butoxifenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-
(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-
metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
15 (4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

25

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

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-{2-(fenilmetoxi)fenil}pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-{4-(trifluorometoxi)fenil}pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-{3-(trifluorometoxi)fenil}pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

25

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

1-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-
(fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
4-(4-fluorofenil)piperazina,

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-
nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-
furanil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
15 fluorofenil)piperazina,

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

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

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

25

1-[[7-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-7-[1H-indol-3-il]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

25

- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2,3,5-tricloro-
fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7(2,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(3-furanil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-piperazina,
- 10 1-[[7-(2-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-
metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-
quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-
20 tiazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-(4-fluorofenil)-4-[[7-(2-furanil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-piperazina,
- 25

- 1-[[4,7-dihidro-7-[3-metoxi-4-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-7-[4-metoxi-3-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 5 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-naftalenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 10 1-[[7-[3,4-Bis(fenil-metoxi)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 15 1-[[7-[3,5-Bis(trifluoro-metil)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(5-etil-2-furanil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 25

- 1-[[7-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(3-bromofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 5 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 15 1-[[7-(1,3-benzodioxol-4-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(5-cloro-2-tienil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(3,5-dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

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

20 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxi-fenil)piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)-fenil]piperazina,

25

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
nitrofenil)piperazina,

1- (4-acetilfenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-
5 4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

1-(2-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

10 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
metoxi-fenil)piperazina,

1-(3,4-diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 il]carbonil]piperazina,

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

1-(3,4-clorofenil)-4[[7-(3,4-diclorofenil)-
20 4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

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

25

- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3-
metoxifenil)piperazina,
- 5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
metilfenil)piperazina,
- 1-[[7(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5a]-pirimidin-6-il]carbonil]-4-[4-
(trifluorometil)-fenil]piperazina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-
fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3,4-
15 dimetilfenil)piperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-
pirimidinil)piperazina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(4-
20 fluorofenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- Ester fenilmetilico del ácido 4-[[7-(3,4-
diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazinacarboxilico,

7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

10 Ester etílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

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

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

1-[Bis(4-fluorofenil)-metil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-furanil-carbonil)piperazina,

25

1-ciclohexil-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]piperazina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(2-
metoxietil)piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(9H-
fluoren-9-11]piperazina,

10 (2R)-1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-
5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-
(metoxi-metil)pirrolidina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(2,3-
15 dimetilfenil)piperazina,

Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-
diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-piperidincarboxílico,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
20 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-N,N-
dietil-3-piperidincarboxamida,

Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-3-piperidin-carboxílico,

25

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

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,5-
dimetil-piperidina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
hidroxi-piperidina,

10 4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-hidroxipiperidina,

Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 il]carbonil]-4-piperidin-carboxílico,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
metilpiperidina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
20 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-
tetrahydroquinolina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
decahydroquinolina,

25

2-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(hidroxidifenilmetil)piperidina,

10 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

2-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(fenilamino)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(fenilamino)metil]pirrolidina,

N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

- 3-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazol,
1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 il]carbonil]pirrolidina,
1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,4-
dihidro-1H-indol,
1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
10 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]azetidina,
1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,
15 1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]octahidroazocina,
1-[(7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-
20 tetrahidropiridina,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-
dimetil-N-[2-(2-piridinil)-etil]pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-carboxamida,

- Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-N-(fenilmetil)glicina,
- Trans-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metil-N-(2-fenilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxamida,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-
metilpirrolidina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-
metilaziridina,
- (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-
15 [[(2,6-dimetilfenil)amino]metil]pirrolidina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-
metil-N-(4-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-
20 dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-
dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxamida,

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

7-(3,4-diclorofenil)-N-(hexahidro-1H-azepín-
5 1-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]aziridina,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]octahidro-1H-azonina,

(2R-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 11]carbonil]-2,5-bis(metoximetil)-pirrolidina,

(2-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-2,5-bis-(metoximetil)pirrolidina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
20 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-
prolinamida,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-
prolinamina,

25

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

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

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

10 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina,

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

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
20 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero B,

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

25

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-naftalenil)-L-prolinamida,

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

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

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

Ester fenilmetílico 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolina,

15 Ester fenilmetílico 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxil-L-prolina,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina,

3-cloro-N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

4-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina,

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

1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,

10 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina,

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

15 3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)piridina,

25

- Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-
[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-
pirrolidinil]carbámico,
- 5 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [(3S)-1-
[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-
pirrolidinil]carbámico,
- 10 [(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-
5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-
(dimetilamino)pirrolidina,
- N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-
pirrolidinil]acetamida,
- 15 N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-
pirrolidinil]-N-metilacetamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
N,N-dipentil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dihexil-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 il]carbonil]piperidina,

3-cloro-7-(3-clorofenil)-N-ciclohexil-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

(2S)-1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina,

1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina,

10 2-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

4-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
15 tiomorfolina,

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

7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietyl-4,7-dihidro-
20 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N,N-dibutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-N,N-diheptil-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

9-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-dodecahidro-1H-fluoreno,

10 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

15 1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-1pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperidina,

1-[[3-cloro-7-(3-cloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,

20 1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-octahidroazocina,

1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

25

- 3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- (2S)-1-[[3cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-
- 5 dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 1-[[3cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-
decahidroquinolina,
- 10 2-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]hexahidro-1H-azepina,
- 15 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- (2S)-1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
20 dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol,
- 25

- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]hexahidro-1H-azepina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-di-
5 metil-N-[(1S)-1-feniletil]-2-(trifluoro-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-
dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
10 carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-bis(2-
metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N,N-bis(2-etoxietil)-
15 4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-
metoxietil)-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-
metoxietil)-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxamida,
- 1-[(3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 11]carbonil]piperidina,

- 2-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 2-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 3-cloro-N-ciclohexil-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina,
- Ester 1,1-dimetiletílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina,

Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicina,

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

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-propilpiperidina,

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

15 [(dietilamino)metil]piperidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

1-[(7-ciclopropil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

25

(2S)-1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metil-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

10 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero A,

3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero B,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(fenil-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,

(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]pirrolidina,

10 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]-pirrolidina,

7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

15 N-butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-pentilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

25

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

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

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-fenilpirrolidina,

3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-feniltiazolidina,

Ester metílico del ácido 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-tiazolidincarboxílico,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 N-butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

10 N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

15 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)piperidina,

8-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-fenil-1,3,8-tiazaspiro[4,5]decan-4-ona,

20 4-(4-clcrofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

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

25

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

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

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, diastereómero 1,

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

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

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero B,

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

25

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

(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina,

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

15 (fenoximetil)pirrolidina, diastereómero A,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina, diastereómero B,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)pirrolidina,

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

25

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

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

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

10 (2S)-2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina,

15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina,

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

20 (3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

25

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero A,

5 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metoximetil)pirrolidina, enantiómero B,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-propina,

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 Ester metílico de N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-fenilalanina,

25

-
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 10 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2-furanilmetil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 25 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1S)-
2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(3,4-dicloro-
fenil)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
10 (trifluorometil)-N-[[4-[(trifluorometil)tio]-
fenil]metil]pirazol-[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(1-pirrolidinilmetil)-pirrolidina,
15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-
naftalenilsulfonilo)piperazina,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(4-
20 etilfenil)sulfonil]-piperazina,
1-[(4-bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonil]-4-
[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[[2-(trifluoro-metoxi)fenil]sulfonil]piperazina,

1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,

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

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-oxo-3-fenil-2-propenil)-piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina,

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

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina,

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

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

5 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

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

10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,4,5-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 5 1-[[4-(ciclopropilmetil)7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 10 7-(2,3-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-carboxamida,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 15 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina enantiómero A,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15 1-[[1-benzoil-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,

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

20 1-[[1-acetil-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]car-bonil]-4-fenilpiperazina,

25

- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1-(1-oxobutil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
- 5 1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
- 10 1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 15 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(3-metil-1-oxobutil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
- 20 1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
- 25 1-[[1-(ciclopropil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

- 1-[[1-(ciclobutil-carbonil)-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
- 5 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(2-metil-1-oxopropil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonil]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-[(1-metiletil)sulfonil]-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-
- 15 piperazina,
- 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1-metiletil)-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-1-(2H)-carboxamida,
- 20 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)carboxamida,
- 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-oxo-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]-
- 25 pirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

25

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

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

1 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

20 1-[[2-ciano-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

25

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

1-[[3-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 11]carbonil]-4-fenilpiperazina,

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

10 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-fenilpiperazina, enantiómero B,

1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
20 11]carbonil]piperazina, enantiómero A,

1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero
25 A,

- 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbnil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,
- 5 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,
- 10 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,
- 15 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enatiómero A,
- 20 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enatiómero B,
- Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico,
- 25 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-2-oxazolilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

6-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(3,4-dicloro-
5 fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,

6-(2-benzotiazolil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimi-dazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
10

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

6-(5-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,
15

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazol[1,5-a]pirimidina,

1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazol[1,5-a]pirimidina;
20

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazol[[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,
25

7-(3,4-diclorofenil)-6-(1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

6-[5-cloro-1-etil-1H-benzimidazol-2-il]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

10 7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-propil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

20 7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero A,

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

25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina,
- 10 7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoxi-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,
- 15 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina,
- (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoxi-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 20 7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperidina,

10 (2S)-1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

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

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

25

7-(2,3-Dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-
1H-bencimi-dazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

5 7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-
1H-bencimi-dazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

10 7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero A,

7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
15 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enetiómero B;

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

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]
piperidina,

25

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-
5 N,N-dipropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

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

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-4H-imidazo[3,4-d][1,2,5]tiadiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

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

- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina,
- 5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-metoxifenil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(2-feniletil)pirrolidina,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dimetilciclohexil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
5 [2-(1-piperidinil)etil]-2-(trifluorometil)
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,2-difeniletil)-
4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
10 N-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-7-(3,4-
diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
15 [2-(feniltio)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-carboxamida,
N-([1,1'-biciclohexil]-2-il)-7-(3,4-
diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
20 carboxamida,
7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(2,6-
diclorofenil)metil]tio]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,

N-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 N-(biciclo[2 2 1]heptan-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

10 N-ciclobutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

15 N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-metilciclohexil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-(ciclohexilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

25

- N-(2-cianoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
- 5 [2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
- 10 carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-
- 15 4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- N-cicloheptil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

5 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]tiazolidina,

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-metilpiperazina,

8-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 11]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano;

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
20 [4-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[4-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

10

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

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

15

7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

20 N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[(4-fluoro-
fenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,

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

N-[2-(4-clorofenil)etil]-7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-
10 pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
N,N-bis(2-metilpropil)-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-dicloro-
15 fenil)metil]-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(tri-
fluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
20 carboxamida;

7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-
metil-N-(1-metiletil)-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(fenilmetil)-N-propil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1-metil-etil)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[etil(3-metil-fenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

10 N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-[2-butiletilamino]etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[[3-(trifluoro-metoxi)fenil]metil]-2-(trifluoro-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[(1R)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluoro-
10 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[(1S)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluoro-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-7-(3,4-
15 diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
(triciclo[3 3 1 1<3,7]decan-1-ilmetil)-2-(tri-
20 fluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[2-(4-fenoxifenil)etil]-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
5 [[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-
(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
(1-metil-1-fenil-etil)-2-
10 (trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[(5-metil-2-furanil)metil]-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2S)-1-etil-2-
pirrolidinil]metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-
20 piridinil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-(1,1-dimetiletil)-
4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 25

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

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

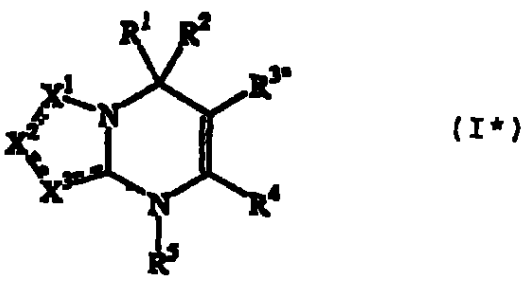
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-
metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina, diastereómero
10 1, y

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

15 enantiómeros, diastereómeros y sales de los
mismos farmacéuticamente aceptables

20 Un compuesto de fórmula I*

20



25

enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque

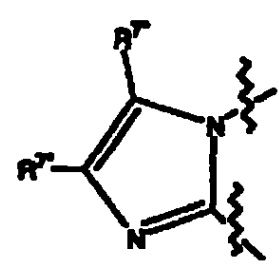
- 5 X^1 , X^2 y X^3 son independientemente seleccionados de N, NR^6 , $(CR^7)_q$, $(CHR^7)_q$, o $C=O$, en donde los enlaces que conectan X^1 , X^2 y X^3 a los átomos adyacentes, pueden ser enlaces únicos o dobles que forman un anillo aromático de 5 a 7 elementos saturados o
- 10 parcialmente insaturados,
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son los mismos o diferentes y son seleccionados de manera independiente de los grupos de la fórmula -
 $(CH_2)_n-(Z^1)_m-(CH_2)_p-Z^2$, o
- 15 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos a los cuales están enlazados, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido,
- 20 o
 R^6 y R^7 pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos a los cuales están unidos, formar un grupo carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico
- 25 sustituido,

-
- 5 Z^1 es $-CZ^3Z^4-$, $-O-$, $-NZ^3-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,
 $-C(O)-$, $-C(O)Z^3-$, $-C(O)NZ^4$, $-C(S)-$, $-$
 $C(=NOZ^3)-$, alquilo, alquilo sustituido,
 alquenilo, alquenilo sustituido,
 alquinilo, alquinilo sustituido,
 carbociclo, carbociclo sustituido, arilo,
 arilo sustituido, heterociclo, o
 heterociclo sustituido,
- 10 Z^2 es hidrógeno, $-OZ^5$, $-OC(O)Z^5$, $-NZ^5-C(O)-Z^6$,
 $-NZ^5-CO_2-Z^6$, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$, $-NZ^5Z^6$, $-NO_2$,
 halo, $-CN$, $-C(O)Z^5$, $-CO_2Z^5$, $-C(S)Z^5$, $-$
 $(C=NOZ^5)Z^6$, $-C(O)NZ^5Z^6$, $-C(S)NZ^5Z^6$, $-$
 SZ^5 , $-SOZ^5$, $-SO_2Z^5$, $-SO_2NZ^5Z^6$, alquilo,
15 alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo
 sustituido, alquinilo, alquinilo
 sustituido, carbociclo, carbociclo
 sustituido, arilo, arilo sustituido,
 heterociclo o heterociclo sustituido
- 20 Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son independientemente
 hidrógeno, halo, alquilo, alquilo
 sustituido, alquenilo, alquenilo
 sustituido, alquinilo, alquinilo
 sustituido, carbociclo, carbociclo
25 sustituido, arilo, arilo sustituido,

- heterociclo, o heterociclo sustituido, o
- Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 pueden, en uno o más pares de dos, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, formar un grupo
- 5 carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido,
- R^{3*} es $-OZ^5$, $-OC(O)Z^5$, $-NZ^5-C(O)_2-Z^6$, $-NZ^5(C=O)-NZ^6Z^7$, $-NZ^5Z^6$, $-(C=NOZ^5)Z^6$, $-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(S)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-SZ^5$, $-SOZ^5$, $-SO^2Z^5$, $-SO_2NZ^5Z^6$, $-C(O)Z^{3*}-Z^{2*}$, halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido,
- 10 heterociclo o heterociclo sustituido,
- 15 Z^{2*} es preferentemente hidrógeno cuando Z^{3*} es heterociclo,
- Z^{3*} es heterociclo o heterociclo sustituido,
- Z^{5*} es alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido, y
- 20 Z^{6*} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,
- 25

- alquínilo, alquínilo sustituido,
carbociclo, carbociclo sustituido, arilo,
arilo sustituido, heterociclo, o
heterociclo sustituido, con la condición
5 de que Z^{6*} no sea hidrógeno cuando Z^{5*} es
cicloalquilo insustituido, arilo
insustituido, o bencilo insustituido,
o Z^{5*} y Z^{6*} pueden, junto con el átomo de
nitrógeno al cual están unidos, formar un
10 grupo heterocíclico o un grupo
heterocíclico sustituido, con la condición
de que Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos
piperidinilo insustituido, pirrolidinilo
insustituido, o morfolinilo insustituido,
15 y demás, con la condición de que
(i) R^1 y R^5 sean cada uno hidrógeno,
y
(ii) R^2 sea arilo o arilo sustituido,
y
20 (iii) R^4 sea arilo sustituido con
heterociclo, y
(iv) X^1 , X^2 y X^3 formen el anillo

5



10

15

donde R^{7*} es H o alquilo,
 Z^{5*} y Z^{6*} no formen juntos el piperazinilo
 insustituído o piperazinilo N-alquil-
 sustituido,
 n y p son independientemente seleccionados de
 los enteros a partir de 0 a 10 en donde m
 es 0, p es también 0,
 m es un entero seleccionado de 0 o 1, y
 q es un entero seleccionado de 1 a 3

20 donde

25

21 Un compuesto de la reivindicación 20, en
 donde
 R^{3*} es heterociclo, heterociclo sustituido,
 $-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(O)Z^{3*}-C(O)NZ^{5*}Z^{6*}$, $-C(O)Z^{3*}-$
 CO_2Z^{5*} , $C(O)Z^{3*}-(aril)$, $-C(O)Z^{3*}-(arilo$
 sustituido), $-C(O)Z^{3*}-heterociclo)$, o $-$
 $C(O)Z^{3*}-(heterociclo sustituido)$

22 Un compuesto de la reivindicación 21,
caracterizado porque

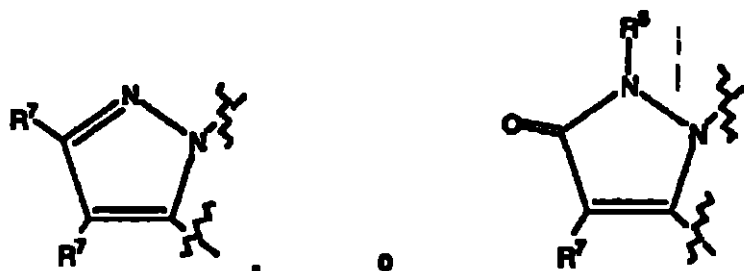
5 R^1 es H,

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

R^4 es alquilo o alquilo sustituido, y

10 X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales
se enlazan, forman un anillo seleccionado
de

15



20

en donde los anillos substituyentes son
iguales o diferentes

25

23. Un compuesto de la reivindicación 20,
caracterizado porque R^{3*} es heterociclo o heterociclo
5 sustituido

24 Un compuesto de la reivindicación 21,
10 caracterizado porque

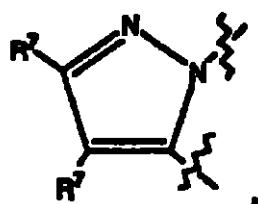
R^1 es H,

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

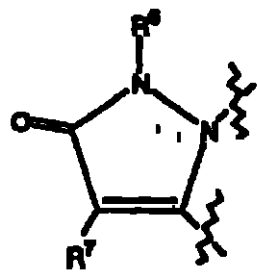
15 R^4 es alquilo o alquilo sustituido, y

X^1 , X^2 y X^3 , junto con los átomos a los cuales
se enlazan, forman un anillo seleccionado
de

20



o



25

en donde los anillos substituidos son iguales o diferentes

5

25 Un compuesto de la reivindicación 20, caracterizado porque se selecciona de

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

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

7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-3-piridinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enantiómero A,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, enatiómero B,

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
metil-piperazina,

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

10 1-[[5-(3,4-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-
metil-imidazol[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
piperazina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
15 metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(fenil-metil)piridina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(fenil-metil)piperazina,

20 1-[[7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,

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

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

5 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

1-(4-fluorofenil)-4-[(4,7-dihidro-5-metil-7-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]piperazina,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)carbonil]4-fenilpiperazina,

15 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero A,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B,

20 1-[[5-(2,3-diclorofenil)-5,8-dihidro-7-metil-imidazol[1,2-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

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

25

1-[[7-(3,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

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

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

Ester etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,

1-[[4-(2,3-diclorofenil)-4,6,7,8-tetrahidro-2-metil-1H-pirimido[1,2-a]pirimidin-3-il]carbonil]-4-fenil-piperazina,

20 Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

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

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

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-N-(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenil-piperidina,

Ester etílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[[3-fenilpropil)amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,

Ester etílico del ácido 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-[(4-fenil-1-piperazinil)-carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico,

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

25

- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
- 10 enantiómero B,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperazina, enantiómero B,
- 15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- Ester metílico del ácido 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-pipera-
- 20 zinil]carbonil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico,
- (2S)-1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 25

- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
(2S)-1-[[2-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
(2S)-1-[[2-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
10 (2S)-1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-2-fluoro-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina, enantiómero B,
20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
25

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

Ester metílico del ácido 4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzoico,

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

10 1-[[7-(2-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15

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

20 1-[[7-(2,3-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

25

1-[[7-(2,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

5 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-trifluorometil)fenil]pirozolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

15 1-[[7-(3,4-dimetoxifenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

25 1-[[4,7-dihidro-7-(3-hidroxifenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

1-[[7-(4-cianofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

N-[4-[6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]acetamida,

1-[[7-(4-(dimetil-amino)fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(fenilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[7-(4-butoxifenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-metilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

15

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

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

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

25

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

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[2-
(fenilmetoxi)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[7-(3,4-dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
15 fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-
(trifluorometoxi)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

20 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[3-
(trifluorometoxi)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

1-[[7-(4-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(4-
(fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
4-(4-fluorofenil)piperazina,

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-
nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-
furanil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
15 fluorofenil)piperazina,

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

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

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-
piridinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
25 (4-fluorofenil)piperazina,

1-[[7-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

1-[[4,7-dihidro-7-[5-hidroximetil]-2-furanil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
10 il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

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

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

- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2,3,5-tricloro-
fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 5 1-[[7(2,5-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 1- (4-fluorofenil)-4-[[7-(3-furanil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
10 il]carbonil]-piperazina,
- 1-[[7-(2-benzofuranil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(3-
15 metilbenzo[b]tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-
quinolinil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(2-
tiazolil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
(4-fluorofenil)piperazina,
- 1- (4-fluorofenil)-4-[[7-(2-furanil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 il]carbonil]-piperazina,

1-[[4,7-dihidro-7-[3-metoxi-4-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

5 1-[[4,7-dihidro-7-[4-metoxi-3-(fenilmetoxi)fenil]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;

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

10

1-[[7-[3,4-Bis(fenil-metoxi)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15

1-[[7-[3,5-Bis(trifluoro-metil)fenil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

20

25

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

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

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

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

15 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(5-metil-2-tienil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

20 1-[[7-(5-cloro-2-tienil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

25

1-[[7-(3,5-dimetilfenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina;

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

15 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

20 8-[[7(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxi-fenil)piperazina,

25

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[3-
(trifluorometil)-fenil]piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
nitrofenil)piperazina,

1-(4-acetilfenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

10 1-(2-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-
15 metoxi-fenil)piperazina,

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

20 1-(3,4-diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]piperazina,

1-(3,5-diclorofenil)-4-[[7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 il]carbonil]piperazina,

- 1-(4-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,
- 1-(3-clorofenil)-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3-metoxifenil)piperazina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-metilfenil)piperazina,
- 1-[[7(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5a]-pirimidin-6-il]carbonil]-4-[4-(trifluorometil)-fenil]piperazina,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(3,4-dimetilfenil)piperazina,
- 25

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(4-fluorofenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

Ester fenilmetílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

10 N-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

Ester etílico del ácido 4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1-piperazincarboxílico,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-piridinil)piperazina,

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

1-[Bis(4-fluorofenil)-metil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-furanil-carbonil)piperazina,

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2-metoxietil)piperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(9H-fluoren-9-il)piperazina,

15 (2R)-1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(2,3-dimetilfenil)piperazina,

Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-piperidincarboxílico,

25

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N,N-dietil-3-piperidincarboxamida,

Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-
5 fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-piperidin-carboxílico,

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

10 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,5-dimetil-piperidina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
15 hidroxipiperidina,

4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-hidroxipiperidina,

20 Ester etílico del ácido 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-piperidin-carboxílico,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
25 metilpiperidina,

- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
5 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
decahidroquinolina,
- 2-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-
tetrahidroquinolina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
propilpiperidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-
15 (hidroxidifenilmetil)piperidina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-
fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 2-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3,4,9-
tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[2-(fenilamino)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 carboxamida,

- (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(fenilamino)metil]pirrolidina,
N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazol,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3,4-dihidro-1H-indol,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]azetidina,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidroazocina,
1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)-etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(fenilmetil)glicina,

Trans-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metilpirrolidina,

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

15 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[[2,6-dimetilfenil)amino]metil]pirrolidina,

20 7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(4-piridinilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 5 6-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,3,3-trimetil-6-azabicciclo[3,2,1]octano,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]aziridina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]octahidro-1H-azonina,
- 15 (2R-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis(metoximetil)-pirrolidina,
- (2-trans)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,5-bis-(metoximetil)pirrolidina,
- 20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-prolinamida,
- 25

523

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

522

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

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-naftalenil)-L-prolinamida,

521

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-prolinamina,

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

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

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

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

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

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-

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

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

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-
5 [[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico,

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [(3S)-1-
10 [[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]carbámico,

(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-(dimetilamino)pirrolidina,

15 N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]acetamida,

20 N-[1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-pirrolidinil]-N-metilacetamida,

3-cloro-7-(3-clorofenil)-N-ciclohexil-4,7-dihidro-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 carboxamida,

- (2S)-1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoxi-metil)pirrolidina,
- 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-decahidroquinolina,
- 2-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 10 4-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-tiomorfolina,
- N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-azaciclotridecano,
- 20 9-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-dodecahidro-1H-fluoreno,
- (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 25

1-[[3-cloro-7-(3-cloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,

5 1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
octahidroazocina,

1-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-
tetrahidropiridina,

10 3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-N,5-
dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-
6-carboxamida,

(2S)-1-[[3cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-
dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
15 il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

1-[[3cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
decahidroquinolina,

20 2-[[3-cloro-7-(3-clorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-
dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,

- 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
(2S)-1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol,
- 10 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]hexahidro-1H-azepina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-2-(trifluoro-
- 15 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N,N-bis(2-etoxietil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
- 25 carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

2-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
10 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
11]carbonil]-octahidroazocina,

3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[(1S)-1-feniletil]-pirazolo[1,5-
15 a]pirimidin-6-carboxamida,

3-cloro-N-ciclohexil-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-N-(2-metoxietil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 11]carbonil]-N-metilglicina,

- Ester 1,1-dimetiletílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-metilglicina,
- Ester etílico N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-piridinil)piperidina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilquinolina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-propilpiperidina,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(dietilamino)metil]piperidina,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-fenoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 1-[(7-ciclopropil-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil)-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 25

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

(2S)-1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol,

10 1-[[4,7-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero A,

3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]tiazolidina, enantiómero B,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(fenil-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,

(2R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina,

10 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-[(4-fluorofenoxi)metil]pirrolidina,

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(2-metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidina,

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

25

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

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

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

10 3-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-feniltiazolidina,

Ester metílico del ácido 3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-tiazolidincarboxílico,

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

20 7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenilpropil)-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

N-butil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

2-(4-clorofenil)-3-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 11]carbonil]tiazolidina,

N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

10 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-11)piperidina,

8-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-1-fenil-
15 1,3,8-tiazaspiro[4,5]decan-4-ona,

4-(4-clorofenil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-(2-feniletil)pirrolidina,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-11]carbonil]-2-(4-
25 metoxifenil)pirrolidina,

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

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

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, diastereómero 2,

15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero A,

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

20 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero C,

25 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero D,

(3R)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

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

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

10 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina, diastereómero A,

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(fenoximetil)pirrolidina, diastereómero B,

15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)pirrolidina,

20 (2S)-2-(butoximetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina,

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

25

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

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

(2S)-2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]pirrolidina,

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina,

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

15 (3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

(3S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-3-fenoxipirrolidina,

20 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina, enantiómero
25 A,

- (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-metoximetil)pirrolidina, enantiómero B,
- 5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-L-propina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 10 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 Ester metílico de N-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-D-fenilalanina,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2-furanilmetil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 10
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(2R)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(tetrahidro-2-furanil)-metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(3,4-dicloro-
fenil)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,

5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)-N-[[4-[(trifluorometil)tio]-
fenil]metil]pirazol-[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7di-hidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidin-6-
10 il]carbonil]-2-(1-pirrolidinilmetil)-pirrolidina,

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

15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(4-
etilfenil)sulfonil]-piperazina,

1-[(4-bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonil]-4-
20 [[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-piperazina;

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[[2-
(trifluoro-metoxi)fenil]sulfonil]piperazina,

25

- 1-[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)sulfonil]-4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina,
- 5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-[(3-metoxifenil)carbonil]piperazina,
- 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(1-oxo-3-fenil-2-propenil)-piperazina,
- 10 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-piridinilcarbonil)piperazina,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-4,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enatiómero B,
- 25

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

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

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

10

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

15

7-(2,3-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5,-

20 tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-acetamida,

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

25

- 1-[[4-(ciclopropilmetil)7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 5 7-(2,3-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-N,N,2,5-tetrametilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-carboxamida,
- 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-4-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 10 1-[[7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(trifluoro-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2-metil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 15 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
- 20 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero
- 25 B,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,4-dimetil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina enantiómero A,

5

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

10

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

15

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

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

20

1-[[1-acetil-7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]car-bonil]-4-fenilpiperazina,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-oxo-1-(1-oxobutil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,

25

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

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

1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetra-
10 hidro-5-metil-1-(3-metil-1-oxobutil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-(2,2-dimetil-1-oxopropil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-2-
15 oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,

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

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

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,4,7-tetrahidro-5-metil-1-(2-metil-1-oxopropil)-2-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

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

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

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

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

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

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

25

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

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

10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-1,2,4,7-tetrahidro-
5-metil-2-oxo-1,4-bis(2,2,2-
trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

Ester 1-metiletílico del ácido 7-(3,4-
diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-1-
15 piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-2-
oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-1(2H)-carboxílico,

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

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

7-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietil-6-[[4-(4-
fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-
25 metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

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

5 1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-[[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-
pirrolidinil]carbonil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-
10 1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-
1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-
(fenilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

15 7-(3,4-diclorofenil)-6-[[4-(4-fluorofenil)-
1-piperazinil]carbonil]-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-
feniletil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida,

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

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

- 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina,
1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,
10 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-fenilpiperazina, enantiómero B,
1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]piperazina, enantiómero A,
15 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,
20 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbnil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

1890

1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

5 1-[[3-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero A,

10 1-[[3-cloro-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina, enantiómero B,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-2-oxazolilo)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(5-fenil-1,3,4-oxa-diol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

20 6-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,
6-(2-benzotiazolil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,

25 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

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

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazol[1,5-a]pirimidina,

10 1-[[7-(2,3-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirazol[1,5-a]pirimidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazol[[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,

7-(3,4-diclorofenil)-6-(1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

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

25

7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-propil-
1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metilpira-
zol[1,5-a]pirimidina,

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

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

10 7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-
benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-
a]pirimidina, enantiómero A,

7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-metil-pirazolo[1,5-
15 a]pirimidina, enantiómero B,

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

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
(metoximetil)-N-(2-piridinilmetil)pirazolo[1,5-
25 a]pirimidin-6-carboxamida

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina,

7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida,

1-[[7-(3,4-dicloro-fenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)piperazina,

10 (2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

5-Ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N-(3-fenil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina,

20 (2S)-1-[[5-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-

25 (metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

- 7-(2,3-diclorofenil)-4,7-dihidro-6-
(imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-5-
(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-
5 bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-
(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

7-(2,3-Dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
10 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(4-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-(2,3-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-
15 1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina,
7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero A,
20 7-(3,4-dicloro-fenil)-6-(5-fluoro-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoxi-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enetiómero B,
7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenil-N-
(3-fenilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 carboxamida,

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

(2S)-1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina,

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

10 6-(1-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-6-(4-metil-4H-imidazo[3,4-d][1,2,5]tiadiazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina,

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

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

25

- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina,
- 5 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(3-furanil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(2-piridinil)pirrolidina,
- 10 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(4-piridinil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(fenilmetil)pirrolidina,
- 15 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(2-metoxifenil)pirrolidina,
- 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-
metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
il]carbonil]-2-(2-feniletil)pirrolidina,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-
dimetilciclohexil)-4,7-dihidro-5-metil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
25 carboxamida,

- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,2-difeniletil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 10 N-[2-(1-ciclohexen-1-il)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(feniltio)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 N-([1,1'-biciclohexil]-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20 7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[(2,6-diclorofenil)metil]tio]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 25

N-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 N-(biciclo[2 2 1]heptan-2-il)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

10 N-ciclobutil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

15 N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-(2-metilciclohexil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

25

- N-(2-cianoetil)-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
- 5 [2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
- 10 carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- N-ciclohexil-7-(3,4-diclorofenil)-N-etil-
- 15 4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- N-cicloheptil-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 20
- 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
- 25 carboxamida,

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

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

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

10 8-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4 5]decano,

1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[3-(4-morfolinil)fenil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

20 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-N-[2-(2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

25

7-(3,4-diclorofenil)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

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

10 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(2-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

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

15 7-(3,4-diclorofenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

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

25

N-[2-(4-clorofenil)etil]-7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[(3,4-dicloro-
5 fenil)metil]-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-(tri-
fluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,4-dicloro-
fenil)-4,7-dihidro-N,5-dimetil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
10 carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
(fenilmetil)-N-propil-2-
(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
carboxamida,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-
[[4-(1-metil-etil)fenil]metil]-2-(trifluoro-
metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-[etil(3-metil-
fenil)amino]etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(tri-
20 fluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

N-(ciclopropilmetil)-7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-
25 pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 N-[2-butiletilamino)etil]-7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-(trifluorometil)-
10 pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

15 7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[3-(trifluoro-metoxi)fenil]metil]-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluoro-
20 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1S)-1-(1-naftalenil)etil]-2-(trifluoro-
25 metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

- N-[(1S)-1-ciclohexiletıl]-7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometıl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 5 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-(triciclo[3 3 1 1<3,7]decan-1-ilmetıl)-2-(trifluorometıl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletıl)ciclohexıl]-2-
- 10 (trifluorometıl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-[2-(4-fenoxifenıl)etıl]-2-(trifluorometıl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 15 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenıl]metıl]-2-(trifluorometıl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-
- 20 (1-metil-1-fenıl-etıl)-2-(trifluorometıl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,
- 7-(3,4-diclorofenıl)-4,7-dihidro-5-metil-N-[(5-metil-2-furanıl)metıl]-2-(trifluorometıl)-
- 25 pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

7-(3,4-diclorofenil)-N-[[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida,

5 7-(3,4-diclorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4,7-dihidro-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida, y

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

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

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

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

enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos farmacéticamente aceptables

26 Una composición farmacéutica,
caracterizada porque comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de
la reivindicación 20 y un vehículo o portador del
5 mismo farmacéuticamente aceptable

27 La composición farmacéutica de la
reivindicación 26, caracterizada porque, además,
10 comprende al menos, un agente antirritmico

28 La composición farmacéutica de la
reivindicación 27, caracterizada porque el otro
15 agente antirritmico se selecciona a partir de
sotalol, dofetilido, diltiazem y verapamil

29 La composición farmacéutica de la
20 reivindicación 26, caracterizada porque además,
comprende al menos, un bloqueador del canal de
calcio

30 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además, comprende al menos, un agente anti-plaquetas

5 31 La composición farmacéutica de la reivindicación 30, caracterizada porque el agente anti-plaquetas se selecciona de clopidogrel, ifetroban, y aspirina

10 32 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende un agente antihipertensivo

15 33 La composición farmacéutica de la reivindicación 32, caracterizada porque el agente antihipertensivo se selecciona de los bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores ACE, antagonistas A II, antagonistas ET, antagonistas Duales ET/A II, e
20 inhibidores de la vasopepsidasa

34 La composición farmacéutica de la reivindicación 33, caracterizada porque los
25 inhibidores ACE se seleccionan a partir de captopril,

zenofopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipiril y lisinopril

5

35 La composición farmacéutica de la reivindicación 33, caracterizada porque los inhibidores de la vasopepsidasa se seleccionan de oamatriilat y gemopatriilat

10

36 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos, un agente anti-trombótico/anti-trombolítico

15

37 La composición farmacéutica de la reivindicación 36, caracterizada porque el agente anti-trombótico/anti-trombolítico se selecciona de tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa e inhibidores de la trombina

25

38 La composición farmacéutica de la reivindicación 36, caracterizada porque además comprende al menos, un anti-coagulante

5 39 La composición farmacéutica de la reivindicación 38, caracterizada porque el coagulante se selecciona de wafarina y heparinas

10 40 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos, un inhibidor de la reductasa HMG-CoA

15 41 La composición farmacéutica de la reivindicación 40, caracterizada porque el inhibidor de la reductasa HMG-CoA, se selecciona de pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 y ZD-4522

20

42 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos, un agente anti-diabético

25

43 La composición farmacéutica de la reivindicación 42, caracterizada porque el agente anti-diabético se selecciona de las biguanidas y combinaciones biguanida/gliburida

5

44 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos un mimético de la tiroide

10

45 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos, un antagonista del receptor mineral corticoide

15

46 La composición farmacéutica de la reivindicación 45, caracterizada porque el antagonista del receptor mineral corticoide se selecciona a partir de espironolactona y eplerinona

20

47 La composición farmacéutica de la reivindicación 26, caracterizada porque además comprende al menos, un glicosilo cardiaco

25

48 La composición farmacéutica de la reivindicación 47, caracterizada porque el glicosilo cardiaco se selecciona de digitalis y ouabain

5

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

10

50 El compuesto 7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, entantiómero A

15

51 El compuesto 7-(3,4-diclorofenil)-6-(5-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,7-dihidro-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina, enantiómero B

20

52 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina

25

- 53 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, diasteriomero 1
- 5
- 54 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, diastereomero 2
- 10
- 55 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero A
- 15
- 56 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero B
- 20
- 57 El compuesto 1-[[7-(3,4-diclorofenil)-4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina, enantiómero C
- 25

-

58 El compuesto 1-([7-(3,4-diclorofenil)-
4,7-dihidro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
5 il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)pirrolidina,
enantiómero D

59 Un método de tratamiento de arritmias
10 cardíacas, caracterizado porque comprende la
administración a un paciente en necesidad del mismo,
de una cantidad efectiva de al menos, un compuesto de
la reivindicación 20

15

60 Un método de tratamiento de arritmias
cardíacas, caracterizado porque comprende la
administración a un paciente en necesidad del mismo,
de una cantidad efectiva de al menos, un compuesto de
20 la reivindicación 50

25

,

~~577~~
1922

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos compuestos de dihidropirimidina heterociclicos, empleados como
5 inhibidores de la función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia de K_v1 de los canales de K^+ de salida de voltaje, especialmente inhibidores de $K_v1.5$, los cuales se han ligado a la corriente I_{kur} rectificadora de K^+ retardada de
10 activación ultra-rápida), métodos para usar tales compuestos en la prevención y tratamientos de arritmias y condiciones asociadas con I_{kur} , y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos

15

20

25

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Descripción de la invención [☐]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ser
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-3-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



899
1924

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-92974

Fecha 13 de Marzo del 2001

Se certifica que

Desde fecha 7 de mayo de 1999,
del folio 106.177 al folio 106.186 del libro
de Protocolo N° 370, obra el poder N° 19358
conferido por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(a) en Princeton, New Jersey.
E.U.A.

al doctor Ramiro Castro Duque y/o Hector
Gómez Mejía

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

2020
Bogotá, D C

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

REFERENCIA	Radicación No	00-92974
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0715
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 28-k, Dec 486/2000)
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca copia de la misma certificada por la autoridad que la explotó y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax. 382 2695
E-mail info@sic.gov.co
Bogotá D C Colombia